



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTA' DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale Ingegneria Biomedica

**STATO DELL'ARTE SULLA MESSA A PUNTO DI MATRICI POLIMERICHE PER IL
RILASCIO CONTROLLATO DI FARMACI**

**STATE OF THE ART ON THE DEVELOPMENT OF POLYMER MATRIX FOR THE
CONTROLLED RELEASE OF DRUGS**

Relatore: Chiar. ma

Prof. Mazzoli Alida

Tesi di Laurea di:

Leonardo Menotti

A.A. 2020 / 2021

INDICE

INTRODUZIONE	4
1. Polimeri.....	5
Sintesi	8
Massa molecolare dei polimeri	10
Struttura delle catene polimeriche	14
Tatticità	17
Livelli conformazionali	19
Stato cristallino e stato amorfo.....	20
Transizione di fase	22
Proprietà meccaniche.....	25
Comportamento viscoelastico	26
Comportamento a trazione	28
Invecchiamento e degrado	32
Polimeri biodegradabili	34
Idrogeli	35
2. Rilascio controllato di farmaci	38
Problematiche dell'approccio tradizionale.....	38
Soluzioni del nuovo approccio	40
Cinetiche di rilascio del farmaco	41
Cinetica di Ordine zero	42
Cinetica di Ordine uno	43
Cinetica di Ordine due	44
Leggi di Fick.....	45
Prima legge di Fick.....	45
Seconda legge di Fick	46
Modalità d rilascio del farmaco	46
Sistemi per il rilascio controllato di farmaci	48
Sistemi a diffusione controllata.....	49
Sistemi Reservoir (membrane).....	49

Sistemi a matrici (monolitici).....	50
Sistemi controllati chimicamente	52
Sistemi bioerodibili e biodegradabili	52
Sistemi a catene pendenti.....	53
Sistemi attivati da solventi.....	53
Sistemi a rilascio modulato	54
Sistemi di rilascio per via orale.....	55
Classificazione dei sistemi a rilascio controllato per via orale	56
Matrici idrofobe (matrici in plastica):	57
Matrici lipidiche:	57
Matrici idrofile:.....	58
Matrici biodegradabili:.....	59
Matrici minerali:.....	59
3. Ambiti Applicativi.....	62
Impianti polimerici per la chemioterapia oncologica	62
Sistemi di somministrazione di farmaci polimerici.....	63
Matrici e reservoirs polimerici non degradabili.....	64
Dispositivi polimerici biodegradabili	65
Applicazioni della chemioterapia polimerica.....	66
Impianti polimerici per chemioterapia interstiziale sostenuta	67
4. Sviluppi Futuri	69
Stampa 3D per il rilascio controllato di farmaci	69
Machine learning nella stampa 3D	72
Spritam®.....	75
Sperimentazione clinica	76
Trattamento della MSUD tramite tablet stampati in 3D	79
Preparazione di formulazioni masticabili stampate in 3D (printlets)	82
Risultati	84
Discussione e conclusioni.....	86
CONCLUSIONI.....	89
BIBLIOGRAFIA.....	91

INTRODUZIONE

Da decenni, i materiali polimerici (naturali e sintetici) hanno suscitato l'interesse del mondo accademico e industriale nella formulazione di sistemi a rilascio controllato di farmaci.

La grande varietà di monomeri permette la realizzazione di sistemi con caratteristiche finali tali da consentire l'impiego in diversi settori, tra i quali prevale quello biomedicale. Mediante le tecnologie innovative messe a punto dalla ricerca ed oggetto di questo studio, si possono ottenere polimeri e copolimeri, caratterizzati da ridotti valori d'indici di polidispersività, rendendo possibile anche un controllo elevato dell'architettura molecolare, di grande interesse per la scienza medica ed il conseguente sviluppo ed ingegnerizzazione dei processi farmaceutici, del miglioramento dell'efficacia dei trattamenti clinici e non ultimo della qualità della vita dei pazienti trattati.

Il presente lavoro si pone l'obiettivo di essere strumento formativo ed informativo aggiornato sull'evoluzione e lo stato dell'arte in specifico della messa a punto delle matrici polimeriche per il rilascio controllato dei farmaci; una fase importante e fondamentale per nuovi approcci terapeutici in parte consolidati ed in via di consolidamento ma in gran parte aperta a stimolanti e promettenti sviluppi futuri.

1. Polimeri

Secondo il regolamento CE N. 1907/2006 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 18 dicembre 2006 (articolo 3, paragrafo 5) un polimero è una sostanza le cui molecole sono caratterizzate dalla sequenza di uno o più tipi di unità monomeriche. Tali molecole devono essere distribuite su una gamma di pesi molecolari in cui le differenze di peso molecolare siano principalmente attribuibili a differenze nel numero di unità monomeriche. Un polimero comprende:

- a) una maggioranza ponderale semplice di molecole contenenti almeno tre unità monomeriche aventi un legame covalente con almeno un'altra unità monomerica o altro reagente;
- b) meno di una maggioranza ponderale semplice di molecole dello stesso peso molecolare. Nel contesto di questa definizione, per «unità monomerica» s'intende la forma sottoposta a reazione di un monomero in un polimero;

Ciò premesso è intuitivo desumere come i polimeri siano macromolecole caratterizzate da un elevato peso molecolare costituite dalla ripetizione di un'unità strutturale derivate a loro volta dall'unione di piccoli gruppi molecolari chiamati monomeri che si ripetono in modo uguale per numerose volte. Il polimero può essere costituito da catene lineari ramificate o reticolate.

A seconda della natura del monomero possiamo effettuare una prima classificazione delle catene polimeriche in:

Omopolimeri: polimero costituito da monomeri dello stesso tipo;

Copolimeri: polimeri composti da più monomeri differenti che possono essere ulteriormente classificati in:

Copolimeri casuali: le unità differenti sono casualmente distribuite

Copolimeri alternati: le unità differenti si alternano

Copolimeri a blocchi: identiche unità sono raggruppate a blocchi

Copolimeri ad innesto: alla catena principale di un omopolimero si innestano rami laterali di un omopolimero diverso

Esistono molti esempi di polimeri:

naturali: come cellulosa, proteine, acidi nucleici;

sintetici: ottenuti cioè per sintesi chimica dai monomeri;

artificiali: ottenuti modificando chimicamente un polimero naturale.

I polimeri possono essere classificati anche come fibre, plastiche, elastomeri.

La ragione di questa classificazione è legata al modo in cui gli atomi in una molecola (grande o piccola) sono agganciati insieme, ovvero dipende dal tipo di legame che può essere primario (legame forte) o secondario (legame debole):

fibre: costituite da catene polimeriche lunghe e lineari che giacciono allineate nella direzione della fibra stessa. Caratteristica peculiare delle fibre è la notevole resistenza all'estensione e allo stiramento nella direzione della fibra stessa (scarsa resistenza all'estensione in direzione perpendicolare alla fibra stessa) e hanno una buona stabilità. Le fibre possono essere naturali come lana, cotone e seta o sintetiche come poliammidi (Nylon, Kevlar), poliesteri (HDPE, UHMWPE)

elastomeri: polimeri lineari ottenuti da molecole lunghe e sottili che si allineano quando il materiale viene stirato, e che ritornano nella loro conformazione originale casuale finito lo stiramento a causa delle deboli forze intermolecolari (idrogeno, per la frequente presenza di gruppi fortemente polari, e van der Waals). Essi sono in grado di subire enormi deformazioni (possono raggiungere una lunghezza fino a otto volte superiore a quella iniziale) se sottoposti ad uno sforzo e di recuperare completamente (o quasi) la forma originale non appena viene rimosso lo sforzo che ha provocato la deformazione. Per essere utilizzate come sostanze gommosi è necessario introdurre nelle catene un certo numero di legami trasversali (a ponte) che conferiscono al materiale una struttura tridimensionale e ne assicurano proprietà di elasticità molto elevate. Tali legami vengono introdotti dopo lo stampaggio del materiale mediante una reazione chimica detta di reticolazione. I processi di reticolazione non sono reversibili, per cui una volta vulcanizzato l'elastomero non può

più essere modificato per via termica. I siliconi e la gomma naturale, ad esempio, fanno parte di questa categoria;

plastiche: sono polimeri sintetici ad alto peso molecolare. A temperatura ambiente sono rigidi e duri, riscaldandoli si possono modellare svariate volte. Esempi di plastiche sono il polipropilene e le poliammidi (che possono essere usati anche come fibre).

Sintesi

La polimerizzazione è la reazione chimica mediante la quale viene sintetizzata la catena polimerica partendo dai monomeri. Le reazioni di polimerizzazione sono numerose riportiamo le principali:

Poliaddizione: Condizione necessaria affinché possa verificarsi una reazione di poliaddizione è la presenza di uno o più legami insaturi (uno o più doppi legami) tipici degli alcheni o dei dieni. In condizioni particolari di pressione, temperatura e alla presenza di un catalizzatore si verifica la rottura del doppio legame che di conseguenza renderà i due atomi di carbonio disponibili a formare un nuovo legame. Questo costituirà il sito di attacco tramite il quale la catena polimerica si accrescerà attraverso il legame con il successivo monomero e la reazione procederà a cascata fino alla sua conclusione all'inizio lentamente, poi aumentando via via la

velocità di addizione e sprigionando calore (reazione esotermica). La reazione esplicita può essere classificata a seconda della natura del sito reattivo dal quale la reazione ha inizio. Distinguiamo in particolare le reazioni: radicaliche che sono dovute all'attacco di un radicale libero, cationiche o anioniche rispettivamente quando un catione trasferisce una carica ad un monomero che diventa reattivo o reazione è promossa da un anione.

I polimeri generati attraverso questa reazione sono caratterizzati da catene lunghe non polari e sature. Inoltre, poiché le catene polimeriche non presentano polarità esse non sono solubili in acqua e scarsamente reattive. Pertanto, non sono decomposte in processi naturali risultando così non biodegradabili.

Policondensazione: a differenza delle poliaddizioni le reazioni di policondensazione non necessitano della scissione di un legame per potersi manifestare ma bensì della presenza di particolari gruppi funzionali come il gruppo amminico (NH_2), alcolico (o ossidrile $-\text{OH}$) e carbossilico ($-\text{COOH}$).

Il monomero deve contenere almeno due gruppi funzionali affinché la reazione possa continuare. Le policondensazioni sono reazioni che generano, dal legame tra i gruppi funzionali dei due monomeri, un

prodotto secondario che deve essere smaltito. La reazione tende a rallentare con l'aumentare del tempo.

Alcuni monomeri possono avere più siti di attacco quindi più gruppi funzionali, questo fattore si riflette sulla struttura del polimero infatti si possono generare strutture ramificate o semplicemente di tipo lineare se il monomero presenta solamente due gruppi funzionali.

Massa molecolare dei polimeri

La commissione IUPAC definisce il **grado di polimerizzazione** di un polimero come il numero totale di unità monomeriche unite nella macromolecola. Il grado di polimerizzazione non sempre coincide con il numero n che rappresenta la molteplicità delle unità ripetute nel polimero. Questo deriva dal fatto che una unità di ripetizione può essere costituita da più monomeri. In base al numero n possiamo effettuare una suddivisione in classi dei polimeri dove distinguiamo: oligomeri ($n = 2 - 10$), basso polimero ($10 - 100$), medio polimero ($100 - 1000$) e alto polimero (> 1000).

Il grado di polimerizzazione medio numerico X_n :

$$X_n = \frac{\sum_i N_i X_i}{\sum_i N_i}$$

Dove:

N_i numero di catene con grado di polimerizzazione X_i

Introducendo la frazione molare possiamo riscrivere il grado di polimerizzazione X_n come:

$$f_i = \frac{N_i}{\sum_i N_i} \quad X_n = \sum_i f_i X_i$$

I polimeri, a differenza di altri composti organici nei quali il peso molecolare è dato dalla somma dei pesi atomici di tutti gli atomi che lo compongono, mostrano una distribuzione di pesi molecolari, cioè un polimero contiene macromolecole di diversa lunghezza (grado di polimerizzazione) e quindi di diverso peso molecolare. La polidispersione è la caratteristica di un polimero di essere costituito non da macromolecole dotate del medesimo peso molecolare, ma da una popolazione di macromolecole aventi una distribuzione dei pesi molecolari. Le ragioni di questa sono di natura statistica e sono dovute al metodo e alle condizioni di polimerizzazione. Si può assegnare un peso molecolare medio (che tiene conto della composizione del campione) per un polimero, ma non si può assegnare un peso molecolare assoluto, come ad esempio si fa per i composti organici. I metodi di calcolo del peso molecolare medio si basano sulle proprietà colligative.

La massa molecolare di un polimero è generalmente espressa ricorrendo al grado di polimerizzazione: nel caso di omopolimeri esso è calcolabile mediante rapporto tra le masse molecolari della sostanza e dell'unità strutturale, mentre nel caso di copolimeri il rapporto precedente è calcolato considerando una massa media dell'unità strutturale. A causa della complessità con cui i meccanismi di polimerizzazione operano, la massa di un polimero è ripartita tra macromolecole aventi grado di polimerizzazione, e quindi massa molecolare, diversi.

Risulta pertanto indispensabile analizzare statisticamente la determinazione delle masse molecolari, individuando valori medi e funzioni che le caratterizzino e ne descrivano adeguatamente la distribuzione. A tal proposito definiamo la massa molecolare media numerica come il rapporto fra la massa totale del polimero e il numero di moli:

$$M_n = \frac{\sum_i N_i M_i}{\sum_i N_i}$$

Dove:

N_i numero moli di peso molecolare M_i

M_i peso molecolare

La massa molecolare media numerica è determinata sperimentalmente, misurando il numero o le moli di macromolecole contenute in un campione di

polimero. I metodi per determinarla si basano sulle proprietà colligative misurate in soluzioni diluite.

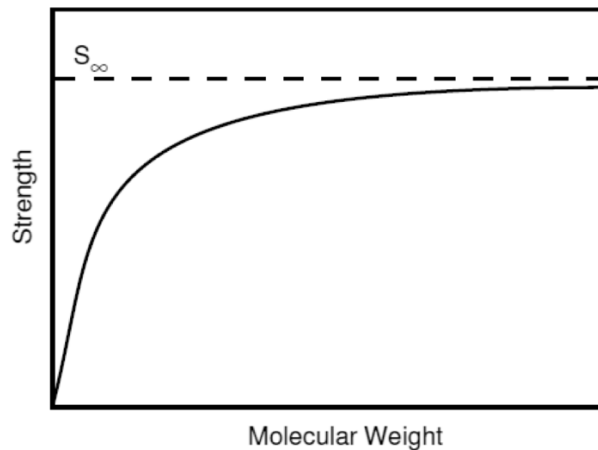
Consideriamo invece una proprietà dipendente anche dalle dimensioni della macromolecola, come ad esempio la diffusione della radiazione monocromatica della radiazione visibile, in questo caso il contributo di ciascuna molecola al peso molecolare dipende dal peso molecolare stesso. Definiamo la massa molecolare media ponderale M_w :

$$M_w = \frac{\sum_i N_i M_i^2}{\sum_i N_i M_i}$$

Maggiore sarà la differenza fra molecolare media numerica e la massa molecolare media ponderale e maggiore sarà la dispersione dei pesi molecolari per un dato polimero.

Il peso molecolare è un parametro molto importante che influenza molte proprietà fisiche del materiale polimerico come per esempio la temperatura di transizione vetrosa e anche molte proprietà meccaniche come la viscosità, la viscoelasticità, la rigidità, e la resistenza alla rottura.

Consideriamo la resistenza alla trazione in relazione al peso molecolare



Da un certo valore di peso molecolare le proprietà meccaniche aumentano linearmente all'aumentare del peso molecolare e raggiungono un valore limite con alti pesi molecolari. In questo caso la relazione fra la forza e la MM può essere approssimata così:

$$S = S_{\infty} - \frac{A}{M}$$

dove A è una costante che dipende dal tipo di polimero in esame.

Struttura delle catene polimeriche

I polimeri possiedono un enorme varietà di forme e dimensioni derivanti sia dal tipo dei monomeri che dalla reazione che ha portato alla loro formazione. A tal proposito ricordiamo il fenomeno dell'isomeria per il quale si ottengono due molecole aventi stessa formula chimica ma differente formula di struttura,

questo comporta proprietà totalmente differenti. A questo punto risulta utile ed interessante classificare i polimeri in base alla struttura della molecola e alla sua disposizione nello spazio al fine di raggruppare molecole con comportamenti simili. Distinguiamo tre classi di polimeri:

Lineari: si sviluppano lungo una direzione preferenziale e sono formati da una successione ordinata di unità monomeriche che possono assumere diverse conformazioni e quindi la catena si può disporre in modo rettilineo oppure può ripiegarsi più volte su se stessa. Tra le catene possono instaurarsi legami di van der Waals e ad idrogeno. Ciò influenza il modo in cui le catene possono disporsi nello spazio: le catene aggrovigliate producono una situazione del tutto disordinata e il polimero viene detto amorfo, le catene rettilinee producono un impaccamento ordinato con le catene disposte parallelamente ed il polimero viene detto cristallino. La maggior parte dei polimeri, naturalmente, si trova in situazioni intermedie tra i due estremi e presenta zone disordinate intervallate da altre più ordinate, cristalline, che vengono chiamate cristalliti.

Ramificati: si sviluppano in più dimensioni. Durante il processo di sintesi lungo la catena principale si formano catene laterali. Le ramificazioni impattano sul modo in cui le catene interagiscono incidendo sulla

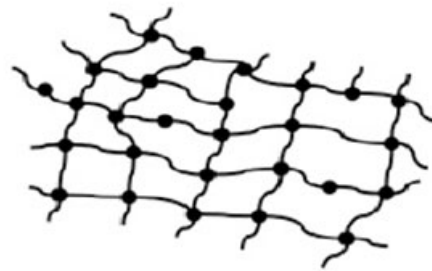
gestione dello spazio all'interno del polimero che comporta una diminuzione della densità inficiando quindi le proprietà meccaniche e la resistenza al calore.

Reticolati: Questa struttura si forma quando il monomero possiede più di due gruppi funzionali che interagendo fra loro creano ponti fra le varie molecole che danno luogo a una struttura a rete tridimensionale che conferisce al polimero una maggiore rigidità e una grande resistenza al calore che non ne consente la fusione perché il polimero va incontro a degradazione prima di iniziare la transizione di fase.

I ponti tra le catene polimeriche possono essere realizzati dagli stessi componenti del polimero, come nella resina fenolo formaldeide, oppure da appositi agenti indurenti come la dietilentriammina nelle resine epossidiche. Le proprietà dei polimeri reticolati dipendono principalmente dal grado di reticolazione, se questo è basso, il polimero si comporterà come un polimero non reticolato e mostrerà una bassa resistenza meccanica. Tuttavia, se il grado di reticolazione è elevato, il polimero mostrerà spiccate proprietà meccaniche.



Polimero **lineare**



Polimero **reticolato**



Polimero **ramificato**

Tatticità

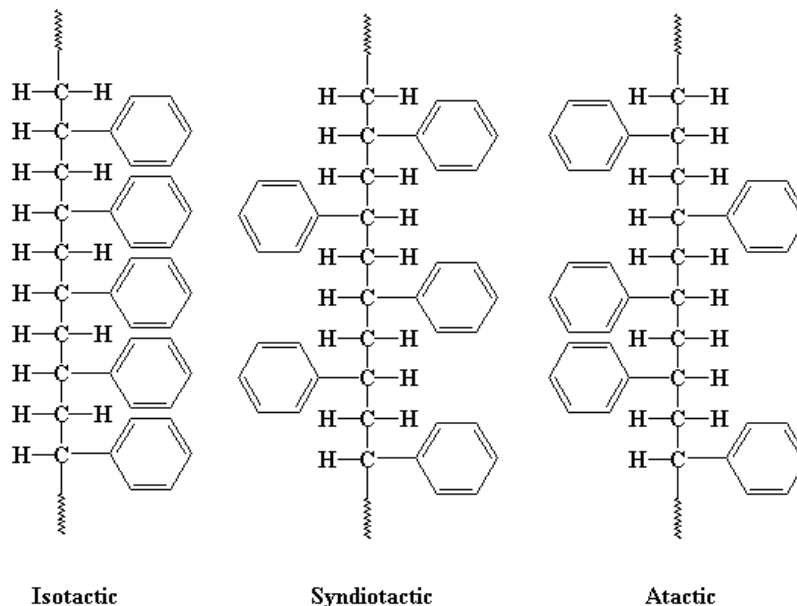
La tatticità è la configurazione stereochimica relativa tra atomi di carbonio asimmetrici (o stereogenici) adiacenti lungo la catena di un polimero.

Isotattico: quando tutti gli atomi di carbonio hanno la stessa configurazione relativa, ovvero tutti i sostituenti che sporgono dalla catena principale sono sullo stesso lato. Possiedono buone caratteristiche meccaniche al di sotto di una data temperatura.

Sindiotattico: quando gli atomi di carbonio adiacenti hanno configurazioni opposte alternate, ovvero i sostituenti sporgono dalla

catena principale alternativamente in una direzione e nell'altra. Presentano ottime caratteristiche meccaniche.

Atattico: quando le configurazioni degli atomi di carbonio sono distribuite casualmente lungo la catena, ovvero i sostituenti sporgono in una direzione o nell'altra senza regolarità. I polimeri atattici possiedono scarse proprietà meccaniche e sono generalmente gomme amorphe, dalle scarse possibilità applicative utilizzati come additivi.



Tatticità di una catena di polistirene

Per esaminare il reale comportamento di un polimero prendiamo in esame una molecola di polistirene. Possiamo vedere che i gruppi sostituenti fenilici possono essere sia sulla parte destra, sia dalla parte sinistra della catena. Se tutti i fenilici sono dalla stessa parte della catena diciamo che il polimero è

isotattico. Se i gruppi fenilici sono alternativamente da una parte e dall'altra della catena, diciamo che il polimero è sindiotattico mentre se i gruppi fenilici sono su entrambi i lati senza un particolare ordine, in modo casuale, diciamo che il polimero è "atattico".

Livelli conformazionali

Le molecole di una catena polimerica non sono rigorosamente lineari, ovvero bisogna tenere conto della disposizione che possono assumere le diverse catene macromolecolari per rotazione lungo gli assi del legame singolo covalente. I legami di una singola catena, infatti, sono in grado di ruotare e flettersi nello spazio. Gli atomi di carbonio possono collocarsi in ciascun punto di un cono di rivoluzione che mantenga costante l'angolo di apertura, dando così origine a conformazioni differenti che possono essere lineari, o a catene inclinate e ritorte. Non tutte le configurazioni sono equivalenti, quelle caratterizzate da un minor livello di energia sono più stabili di altre. I polimeri sono costituiti da un gran numero di catene molecolari, ciascuna delle quali può inclinarsi, arrotolarsi a spirale in modo da minimizzare le interazioni tra i gruppi ingombranti della molecola, anche i gruppi polari possono influire sulla configurazione. Ciò porta a un notevole intrecciamento ed aggrovigliamento delle molecole di catene adiacenti, che sono alla base di alcune importanti caratteristiche dei polimeri, compresa la grande sensibilità elastica offerta dalle

gomme. Alcune delle caratteristiche meccaniche e termiche dei polimeri dipendono dalla capacità di segmenti di catena di ruotare in risposta a sforzi applicati o ad oscillazioni termiche. La flessibilità alla rotazione dipende dalla struttura e dalla chimica dei monomeri. Per esempio, la parte di catena che ha un legame doppio tra atomi di carbonio ($C=C$) è rigida alla rotazione. Anche l'introduzione di un gruppo laterale voluminoso riduce i movimenti rotazionali.

Stato cristallino e stato amorfo

Definiamo lo stato cristallino ed il grado di cristallinità rispettivamente come la disposizione geometricamente ordinata degli atomi costituenti entro la cella elementare ed il rapporto percentuale del peso di sostanza in forma cristallina rispetto al peso totale, i poliesteri, ed i polimeri in generale, sono identificabili come strutture a due fasi, l'una amorfa e l'altra cristallina. Lo stato amorfo, che seppure in percentuali variabili (più elevate in corrispondenza di strutture ramificate e reticolate) risulta sempre presente, è indicativo del mantenimento, da parte del polimero allo stato solido, di una struttura disordinata caratteristica dello stato fuso. La lunghezza delle molecole favorisce, infatti, una complessa distribuzione spaziale, passibile di distensioni elastiche e scorrimenti viscosi, responsabile delle proprietà viscoelastiche. Un cristallo è un solido in cui le unità costitutive (atomi e molecole) sono disposte ordinatamente nello spazio secondo schemi geometrici e ripetitivi. Nessun polimero è completamente cristallino: in generale i polimeri sono materiali

semicristallini in cui si possono distinguere zone cristalline e zone amorphe. La componente cristallina, di solito più frequente in presenza di catene lineari e chimicamente e spazialmente regolari, è caratterizzata da piccola estensione e coinvolgimento di un numero limitato di catene, in grado di ordinarsi e cristallizzare grazie all'elevato peso molecolare dei poliesteri. Il grado di cristallinità, dipendente dalla storia termica e meccanica della sostanza. Poiché la cristallinità, funzione della struttura e della temperatura, nonché della velocità con cui si verificano variazioni di quest'ultima, condiziona le proprietà meccaniche, sono stati ideati processi che apportino migliorie a queste ultime. Una lavorazione del polimero che allinei meccanicamente le molecole, come l'estrusione, ne aumenta la cristallinità. I polimeri ad alta cristallinità hanno proprietà meccaniche in genere migliori e fondono ad una temperatura maggiore (anche se i polimeri in genere non hanno una temperatura di fusione precisa: i termoplastici rammolliscono gradualmente col calore e i termoindurenti si degradano).

Proprietà meccaniche

Le proprietà meccaniche dei materiali determinano la risposta dello stesso alle forze applicate. Queste caratteristiche dipendono dal tipo di materiale impiegato (cioè dalla sua composizione chimica e dalle forze di legame presenti), dalle modalità con cui è stato ottenuto e dall'eventuale trattamento termico o meccanico subito. È fondamentale per una corretta analisi del

comportamento del materiale tenere presente le condizioni di esercizio del polimero. Infatti, grandezze come la temperatura sono in grado di influenzare completamente le proprietà meccaniche del materiale, per questo in fase di studio va tenuto presente in che condizioni il polimero dovrà lavorare, al fine di non compromettere la sua funzionalità.

Transizione di fase

All'aumentare della temperatura le differenti classi di polimeri reagiscono in modo totalmente differente. Infatti, nei polimeri cristallini aumentando la temperatura arriveremo ad una temperatura specifica (contrassegnata dalla temperatura T_m) che indicherà l'inizio della fusione per il polimero cristallino. Questa temperatura rimarrà costante fino a che tutto il materiale non si troverà allo stato liquido e quindi la transizione di fase sarà terminata. Lo stesso non si può dire per i solidi amorfi, infatti prima della fase di fusione andremo incontro ad un'altra importante fase ovvero quella denominata come fase di transizione vetrosa la cui temperatura di inizio è indicata con T_g . Sotto la T_g il polimero è caratterizzato da una mobilità molecolare limitata ed è vetroso, mentre al di sopra della T_g è gommoso; aumentando ancora la temperatura, diventa fluido a causa della relativa libertà di scorrimento fra le catene. La transizione vetrosa non è una transizione termodinamica, ma cinetica, alla quale non corrisponde cambiamento della posizione degli atomi/molecole nello spazio. Infatti, il polimero conserva il disordine strutturale caratteristico dello stato amorfo. La

variazione di mobilità delle catene polimeriche si traduce in una dipendenza dalla rigidità dalla temperatura. Molti polimeri hanno caratteristiche e strutture intermedie fra lo stato cristallino e quello amorfo, questo si ripercuote sulla transizione di fase. La parte amorfa subirà solo la transizione vetrosa e quella cristallina solo la fusione. L'effetto della temperatura sul materiale risulta quindi dalla sovrapposizione dei due effetti. In prima approssimazione la temperatura di fusione T_m di un polimero semicristallino è circa da 1,2 a 2 volte la sua T_g . Nella condizione $T < T_g$ si ha una situazione in cui le due fasi cristallina e amorfa sono distinguibili mentre se $T > T_m$ si ha uno stato fluido in cui non sono più distinguibili le due fasi; invece per $T_g < T < T_m$ le due fasi sono ancora distinguibili, con una fase amorfa gommosa e una fase cristallina. Sotto la temperatura di transizione vetrosa le molecole non sono libere di muoversi e il materiale risulta rigido e fragile mentre al di sopra è malleabile e flessibile. Anche per queste proprietà è fondamentale tenere presente le temperature di esercizio del polimero e che queste siano funzionali all'impiego che ne vogliamo fare. Perché come abbiamo visto anche per range ristretti di temperatura possiamo ottenere comportamenti opposti del polimero. Al fine di formulare un'analisi più corretta delle proprietà meccaniche si tende a dividere i polimeri in due classi:

Polimeri termoindurenti: vengono indicati con il nome di termoindurenti quei polimeri che, in opportune condizioni di temperatura e/o in presenza

di particolari sostanze si trasformano in materiali rigidi, insolubili e infusibili. Sono polimeri che una volta trasformati non possono essere più fusi anche grazie ai legami covalenti incrociati che si istaurano tra le catene molecolari adiacenti. Questi legami si istaurano durante il processo di *curing* mediante il quale un materiale polimerico inizialmente in fase liquida diventa solido attraverso l'instaurazione di legami chimici forti (legame covalente o ionico) fra le catene polimeriche. Questi legami fanno sì che le catene, ancorate fra di loro, oppongano resistenza ai movimenti rotazionali e vibrazionali che si possono produrre con l'innalzamento della temperatura. I legami incrociati sono molto estesi e coinvolgono dal 10% al 50% delle unità ripetitive.

Polimeri termoplastici: sono quei polimeri che possono essere ripetutamente fusi per riscaldamento e rimodellati rindurendosi con il successivo riscaldamento. Sono costituiti da lunghe macromolecole all'interno delle quali gli atomi sono collegati tra loro da legami covalenti. Tali macromolecole, che possono essere lineari o presentare ramificazioni più o meno lunghe, sono completamente indipendenti allo stato fuso o di soluzione, mentre allo stato solido sono vincolate da legami secondari. I legami (legami di Van der Waals) che tengono unite le catene polimeriche sono deboli (hanno un'energia di circa un ordine di grandezza inferiore rispetto ai legami covalenti) quindi riscaldando il

polimero ad una determinata temperatura (maggiore della temperatura di transizione vetrosa T_g) questi legami vengono progressivamente meno con il progressivo rammollimento del polimero e successivamente il polimero torna allo stato fuso. Questa loro proprietà li rende estremamente versatili alla lavorazione e riciclabili

Proprietà meccaniche

Due grandezze fondamentali al fine della determinazione del comportamento meccanico nei materiali sono: **sforzo** (σ) e **deformazione** (ε)

$$\sigma = \frac{F_n}{A}$$

$$\varepsilon = \frac{\Delta L}{L_0}$$

Dove:

F_n forza normale sulla superficie

A area di applicazione della forza

ΔL allungamento del provino

L_0 lunghezza iniziale del provino

Queste due grandezze sono legate fra loro nell'espressione matematica della legge di Hooke:

$$\sigma = E * \varepsilon$$

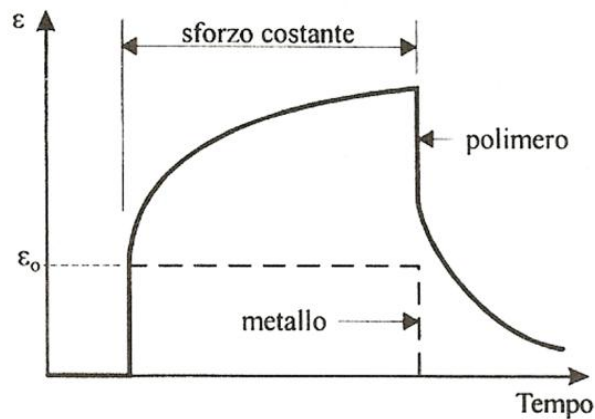
Dove la costante di proporzionalità E indica il **modulo di Young**. Questo lega le due grandezze e ci fornisce un parametro chiave nella valutazione della rigidità del materiale.

Forze esterne agenti sui polimeri sono causa di deformazioni mediante processi in parte elastici ed in parte viscosi. Le trasformazioni possono essere di natura reversibile sia dal punto di vista meccanico che termodinamico.

Comportamento viscoelastico

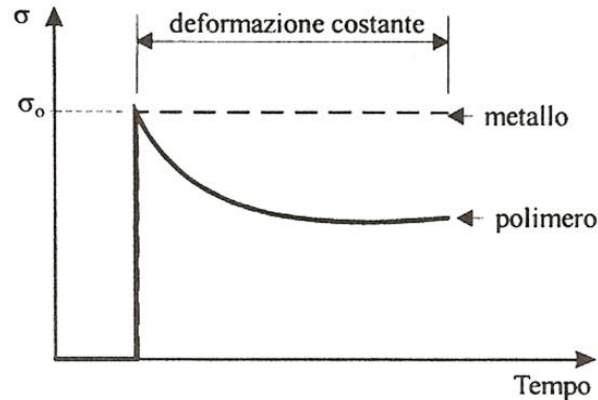
Un materiale polimerico sottoposto a uno sforzo di trazione, dopo una deformazione istantanea iniziale, continua ad allungarsi nel tempo. Questo fenomeno si chiama creep o scorrimento viscoso. Lo scorrimento viscoso è causato dal riassetto delle macromolecole che costituiscono il materiale, indotto dall'applicazione del carico. Nel materiale si genera così una forza di reazione alla sollecitazione esterna, crescente nel tempo. La deformazione viscosa procede sempre più lentamente, fino a cessare quando la reazione interna eguaglia la forza esterna. Se lo sforzo viene rimosso, le molecole tendono a tornare lentamente all'assetto iniziale e la deformazione viscosa, nel tempo, viene recuperata. I solidi polimerici sono quindi viscosi, perché

“scorrono”, ma sono anche elastici, perché recuperano totalmente la deformazione. Questa proprietà si chiama viscoelasticità.



Comportamento ad uno sforzo costante di un polimero rapportato a quello di un materiale metallico

Un secondo modo in cui si manifesta il comportamento viscoelastico dei polimeri è il rilassamento. Se, applicando una certa forza esterna, si impone una deformazione a un provino di materiale plastico, si osserva che la forza necessaria per mantenere la deformazione (e quindi la forza opposta dal materiale) diminuisce nel tempo



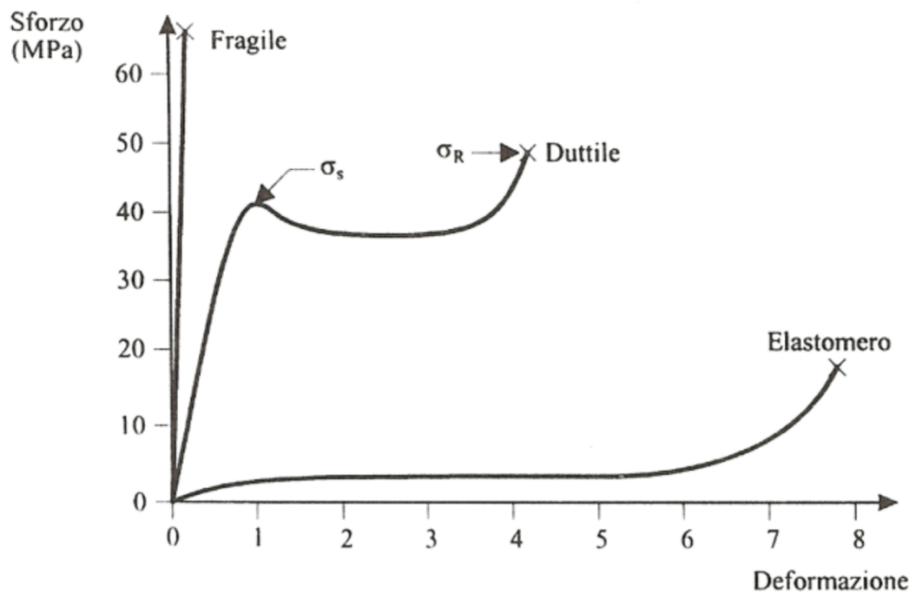
Comportamento di un polimero in seguito all'applicazione di una deformazione di entità costante rapportato a quello di un metallo

Per studiare il comportamento dei materiali viscoelastici si ricorre a modelli meccanici costituiti da un insieme di molle e di pistoni disposti in serie e in parallelo gli uni con gli altri. Le molle rappresentano il comportamento elastico puro proprio dei solidi hookiani, in cui l'intera deformazione si produce istantaneamente all'atto dell'applicazione del carico, non cresce nel tempo se il materiale resta caricato, e si annulla completamente ed istantaneamente togliendo il carico applicato.

Comportamento a trazione

Quando parliamo del comportamento a trazione di un polimero possiamo distinguere tre principali comportamenti fragili, duttile e elastomerico. Nel caso di un materiale fragile si osserva il solo tratto lineare (o pressoché lineare), seguito dalla rottura. Nei materiali a comportamento duttile, la curva è caratterizzata da quattro diverse zone:

- **Campo elastico:** finché il comportamento del polimero nel grafico sforzo/deformazione si mantiene lineare possiamo dire di essere in campo elastico. Questo stato è caratterizzato dal fatto che se si interrompe la sollecitazione meccanica il provino non presenta deformazioni residue.
- **Punto di snervamento** che individua i valori di tensione σ_s e deformazione ε_s oltre i quali termina il comportamento elastico del materiale non avremo più un andamento che segue la legge di Hooke. Da qui in poi si entrerà in campo plastico
- **Campo plastico:** dove se si interrompe la prova e si riporta la sollecitazione a zero, il provino presenta una deformazione residua, detta deformazione plastica, dovuta allo spostamento irreversibile degli atomi del polimero;
- **Punto di rottura:** continuando la sollecitazione in corrispondenza del punto contrassegnato da sforzo σ_R e deformazione ε_R il materiale raggiungerà uno stato in cui il polimero non sarà più in grado di deformarsi ed andremo incontro a rottura.



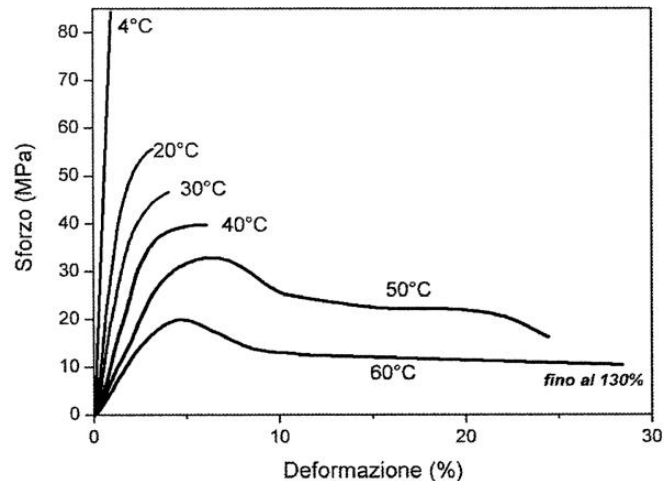
Rappresentazione della curva sforzo / deformazione per un materiale polimerico fragile, duttile e un elastomero

La **rigidità** di un materiale è legata al fatto di subire deformazione elastica. Graficamente la rigidità del polimero è rappresentata dalla pendenza della curva nel tratto di deformazione elastica nel grafico sforzo-deformazione. Tanto il materiale sarà rigido tanto più la curva avrà una pendenza accentuata.

La **resistenza meccanica** di un materiale è legata alla sua capacità di sopportare forze applicate senza rompersi né deformarsi in modo permanente: per questo nei materiali a comportamento elasto- plastico occorre considerare lo sforzo di snervamento, mentre per quelli elastici, che presentano un comportamento a rottura fragile, la grandezza da considerare è lo sforzo di rottura.

La **duttilità** è una prerogativa utile in fase di lavorazione: un materiale duttile può essere lavorato per stampaggio o comunque deformazione plastica.

La **tenacità** è legata alla capacità di un materiale di mantenere la sua integrità dissipando al proprio interno l'energia di una sollecitazione. Un materiale a comportamento fragile si rompe in modo improvviso con minime variazioni di forma e con basse energie di deformazione, mentre un materiale tenace si frattura in modo controllato, modificando gradualmente la propria forma e microstruttura tramite l'assorbimento di elevate energie di deformazione. La tenacità è quindi correlata, per materiali elasto-plastici, all'ampiezza del tratto plastico che precede la rottura. Nel tratto elastico il materiale assorbe energia che può essere rilasciata mentre nel tratto plastico l'assorbimento di energia è irreversibile. I materiali polimerici sono in generale caratterizzati da basso valore di E , quindi bassa rigidità, e bassa resistenza. La rigidità di un materiale polimerico dipende dalla temperatura: al crescere di T la rigidità diminuisce. La rottura di un materiale polimerico può avvenire per crazing (formazione di microfessure) dando una frattura improvvisa, oppure o per scorrimento, con frattura che ha luogo in seguito ad elevate deformazioni. Nel primo caso il comportamento è fragile, nel secondo è tenace.



Curva sforzo / deformazione in funzione della temperatura

Effetto della temperatura sulla curva di trazione. In generale, al diminuire della temperatura il materiale mostra un comportamento via via meno duttile, fino a divenire fragile. Una riduzione di temperatura ha quindi conseguenze molto simili a un aumento della velocità di deformazione.

Invecchiamento e degrado

L'invecchiamento e il degrado di un polimero possono essere causati da una vasta gamma di fattori che però tutti conseguono a una condizione finale in cui il polimero ha perso o presenta in forma meno accentuata le proprietà iniziali. Il degrado del materiale ha una stretta relazione con la natura dell'ambiente in cui si trova e con le sue proprietà fisico-chimiche. Possiamo dividere i fattori che portano all'invecchiamento del polimero, sono molteplici come l'attacco di solventi, resistenza agli agenti chimici, l'eliminazione degli additivi

(plastificanti), ossidazione in presenza di aria a temperature elevate (termo-ossidazione) o sotto azione di radiazione UV (foto-ossidazione) o per effetto del calore. Possiamo raggruppare fattori di degrado in due categorie:

Invecchiamento fisico: dovuto agli assestamenti molecolari reversibili ed annullabili con trattamenti termici opportuni. Si verifica nei polimeri amorfi o nelle parti amorfe dei polimeri semicristallini quando ci si trova ad una temperatura superiore alla T_g (temperatura di transizione vetrosa). Il polimero riscaldato si trova in uno stato gommoso caratterizzato da una mobilità molecolare maggiore rispetto a quella nella fase vetrosa. Se la temperatura non cala in maniera sufficientemente cauta le macromolecole non riescono ad occupare la loro posizione tipica della conformazione solida a questo conseguirà un aumento del volume del polimero da solido rispetto al valore iniziale (questo a causa del rapido raffreddamento). Tuttavia, se il polimero rimane in questa condizione metastabile per lungo tempo le molecole tendono ad arrangiarsi per agitazione termica occupando gli spazi vuoti portando ad un progressivo aumento della densità. Questa densificazione progressiva porta ad un irrigidimento della struttura e ad un infragilimento del polimero. L'invecchiamento fisico è comunque un processo reversibile.

Invecchiamento chimico: a differenza dell'invecchiamento fisico quello chimico è irreversibile. Dipende dalla natura del polimero e dalle condizioni ambientali in cui si trova o dai trattamenti a cui è sottoposto. Viene modificata la composizione della struttura del polimero attraverso reazioni chimiche che portano alla rottura di legami, alla scissione della catena, con riduzione di peso del polimero, benché i legami aperti possano comportare una maggiore resistenza meccanica del polimero hanno anche un effetto sulla tenacità che viene ridotta.

Polimeri biodegradabili

Il degrado di un polimero può essere visto non solo con accezione negativa, quando questo non costituisca un calo delle prestazioni, un indebolimento strutturale o il rilascio di sostanze dannose per l'ambiente o per la salute. Infatti, un importante classe di polimeri (anche al fine della trattazione di questo elaborato) è quella dei polimeri biodegradabili che una volta posizionati nel sito di impianto possono essere totalmente degradati, cioè riassorbiti senza rilasciare sostanze nocive. La degradazione consiste in una graduale alterazione chimica della struttura, adoperata principalmente dal processo di idrolisi che interviene rompendo i legami sulla catena principale formati con i gruppi più instabili per mezzo dell'acqua contenuta nei tessuti biologici. Questo processo può avvenire in due fasi: la prima dove l'acqua a contatto con il polimero trasforma la lunga catena in frammenti molecolari più piccoli e solubili

in acqua. Nella seconda fase abbiamo un attacco enzimatico che porterà all'effettiva degradazione del polimero. La scelta di un polimero più o meno idrolizzabile e più o meno resistente all'assorbimento è strettamente collegata al tipo di applicazione e al tempo che vogliamo che il polimero permanga mantenendo le sue proprietà strutturali.

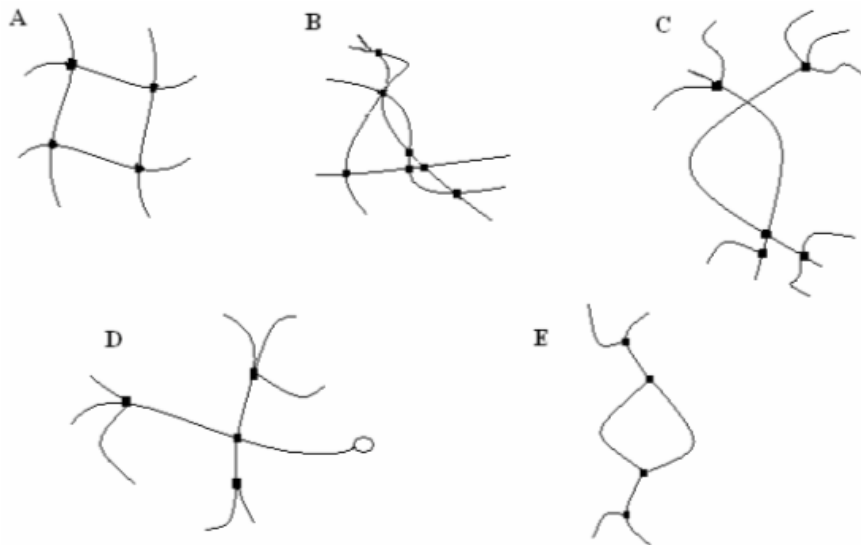
Infatti, in base al campo di utilizzo faremo scelte costruttive totalmente differenti. Ad esempio, utilizzando copolimeri a base di acido poliglicolico (PGA) ed acido polilattico (PLA) miscelati in proporzioni differenti a seconda che si vogliono mettere a punto delle suture biodegradabili che quindi si riassorbano in tempi rapidi, rispetto all' utilizzo del copolimero in differenti percentuali per la progettazione di placche articolari, che vorremmo mantenessero delle proprietà meccaniche e strutturali per il tempo necessario alla formazione di nuovo tessuto osseo.

Idrogeli

Gli idrogeli sono strutture polimeriche reticolate, formate da due o più componenti, in grado di assorbire un'elevata quantità di acqua o fluidi biologici.

Gli idrogeli sono sistemi costituiti dall'unione tridimensionale di catene polimeriche e acqua, che si inserisce tra gli spazi delle macromolecole. La loro struttura reticolare è raramente ideale infatti non sempre risulta possibile distinguere i punti di reticolazione (junction). Nel comportamento ideale le catene di idrogeli possono incontrare giunzioni multifunzionali o

aggrovigliamenti molecolari dovuti all'istaurazione tra le catene di legami non covalenti. Infine, è sempre possibile imbattersi in idrogeli con difetti molecolari come estremità funzionali non legate e con parziali aggrovigliamenti.



A. Struttura ideale
B-C. Catene reali con giunzioni multifunzionali e aggrovigliamenti
D-E. Estremità libere e "loop"

Gli idrogeli sono caratterizzati da un'elevata idrofilicità, infatti presentano un elevato contenuto acquoso, di conseguenza appaiono trasparenti. Gli idrogeli trovano molte applicazioni sia in campo biomedico sia farmaceutico in quanto grazie alle loro proprietà risultano molto simili ai tessuti viventi più di ogni altro materiale sintetico, infatti questi polimeri vengono utilizzati per la realizzazione di lenti a contatto, membrane per biosensori, materiali per la realizzazione di

pelle artificiale e dispositivi per il rilascio modificato di farmaci. Grazie alla loro biocompatibilità, una classe in particolare di idrogeli si distingue per le sue proprietà, costituita da sistemi in grado di rigonfiare in conseguenza di uno stimolo derivante dall'ambiente esterno. Questo fenomeno viene chiamato "swelling" e consente al polimero di aumentare nettamente il proprio volume, senza degradare, poiché presentano una struttura reticolata. La capacità di immagazzinare acqua è elevata, poiché questi sistemi possono aumentare il proprio volume quasi fino al 90%, senza compromettere la sua struttura. Si può ben capire come è stato importante lo studio di questa tipologia di idrogeli se si fa riferimento all'ambiente nel quale questa particolare forma farmaceutica può ritrovarsi dopo somministrazione e al suo comportamento a contatto con i liquidi biologici. Questi idrogeli mostrano drastici cambiamenti nel loro rapporto di swelling attraverso cambiamenti del pH esterno, della temperatura, forza ionica, radiazioni elettromagnetiche ed altri ancora. Un altro vantaggio degli idrogeli è che possono provvedere alla protezione dei farmaci da un ambiente potenzialmente ostile, a livello del sito di rilascio, serbandoli all'interno del reticolo polimerico in attesa dello stimolo necessario al rilascio.

2. Rilascio controllato di farmaci

Negli ultimi anni uno dei principali campi di ricerca nel settore farmaceutico, è rivestito dallo studio e dallo sviluppo di formulazioni di varia natura volte al rilascio controllato di farmaci. Con il progresso nella progettazione e nell'ingegneria dei materiali, sono stati sviluppati nuovi composti con complessità crescente in grado di apportare sensibili cambiamenti all'approccio tradizionale nel dosaggio e nella somministrazione del principio attivo contenuto nel farmaco.

Problematiche dell'approccio tradizionale

Questa tecnica emerge per sopperire e rispondere ai principalmente limiti della tradizionale somministrazione di farmaci e quindi massimizzare il rilascio, il controllo e l'assorbimento del principio attivo. Uno dei maggiori inconvenienti della somministrazione convenzionale di farmaci è infatti legato alla distribuzione del farmaco stesso in tutto il corpo, la quale si verifica in maniera più o meno indiscriminata ed incontrollata. Il principale vettore per la veicolazione dei farmaci è costituito dalla circolazione ematica: la quantità desiderata di farmaco non è quindi sempre in grado di raggiungere i siti di ricezione desiderati. Oltretutto in molti casi si rende necessario un repentino rilascio del farmaco per poter mantenere un adeguato livello terapeutico del farmaco, è quindi indispensabile l'utilizzo di trattamenti ripetuti, che si

traducono in un aumento eccessivo della concentrazione del farmaco, ciò può portare in breve tempo al raggiungimento del limite di tossicità, ossia la concentrazione a cui il principio attivo comporta effetti collaterali o tossici indesiderati. I trattamenti ricorrenti si traducono quindi in un maggior onere, sia finanziario che logistico, per il fornitore della prestazione e per il paziente che si trova a ricorrere al trattamento in maniera ricorrente, con comprensibile disagio e fastidio dovuto spesso al trattamento che può essere doloroso o invasivo. Spesso quando la terapia lo consente è lo stesso paziente a dover provvedere alla regolazione del farmaco e quindi al mantenimento di un livello adeguato di principio attivo. Questo seppur vantaggioso per il paziente può costituire un potenziale rischio dovuto alla dimenticanza del paziente o all'eccessiva non curanza che quindi si ripercuote in un potenziale danno alla salute. Un'altra problematica legata alla somministrazione tradizionale di farmaci, specialmente quando questa avviene per via orale, è costituita dagli ostacoli che il sistema biologico mette in campo per proteggersi dagli agenti esterni, come ad esempio le mucose come quella intestinale. Il farmaco deve avere proprietà fisico-chimiche ottimali per poter attraversare la barriera della mucosa intestinale ed entrare successivamente nel citoplasma cellulare attraverso la partizione nelle membrane cellulari. La presenza di pompe di efflusso può impedire la partizione di membrana delle molecole del farmaco. Dal citoplasma, il farmaco deve attraversare le membrane cellulari basolaterali dove la sostanza deve superare le barriere biochimiche come gli enzimi

metabolizzanti che possono degradare il farmaco e impedirgli di attraversare le membrane basolaterali per entrare nella circolazione sistemica. Molti di questi fattori devono essere presi in considerazione quando si progettano farmaci con buone caratteristiche di assorbimento della mucosa intestinale.

Soluzioni del nuovo approccio

Il risultato delle ricerche svolte in quest'ambito è rappresentato anche dall'innovativo uso di particolari polimeri quale mezzo di rilascio e direzionamento di molecole biologicamente attive. Con il progresso nella progettazione e nell'ingegneria dei materiali, nuovi materiali con complessità crescente e più funzioni sono state introdotte nello sviluppo di dispositivi e sistemi di somministrazione di farmaci. Sia le macromolecole di derivazione naturale che quelle sintetiche sono ampiamente utilizzate nel rilascio controllato di farmaci per massimizzare la bioefficacia, facilitare l'applicabilità clinica e migliorare la qualità della vita. Tali polimeri sono in grado di consentire un aumento del tempo di permanenza del farmaco nel circolo sanguigno o nella sede di applicazione, una riduzione dell'antigenicità, un'augmentata stabilità nei confronti di enzimi e quindi una maggiore biodisponibilità. Queste innovazioni biotecnologiche non vengono sfruttate solamente per la somministrazione per via sistemica, ma anche per le applicazioni topiche destinate al trattamento di ferite, o alla medicazione dell'epidermide e delle mucose. In questo caso, è possibile controllare il rilascio nel sito di interesse utilizzando micro o

nanoparticelle di natura polimerica come serbatoio del farmaco. Questo approccio quindi permette di sopperire alle mancanze dei metodi tradizionali. La somministrazione controllata di farmaci può essere utilizzata per ottenere concentrazione costante o con fluttuazioni minime del principio attivo nel sangue, tassi di rilascio prevedibili e programmabili nel breve e nel lungo periodo controllando anche la velocità di rilascio, evitare il sovradosaggio di farmaci puntando ad una terapia ottimizzata migliorando la compliance del paziente e controllare la cessione del principio attivo nello spazio indirizzando il farmaco in maniera più precisa nella zona di interesse.

Cinetiche di rilascio del farmaco

Le forme farmaceutiche a rilascio controllato possono liberare il principio attivo a diversa velocità. Si possono identificare tre principali tipi di cinetica: ordine zero, ordine uno e ordine due.

I metodi dipendenti dal modello si basano su diverse funzioni matematiche, che descrivono il profilo di dissoluzione. Una volta che una funzione adatta è stata selezionata si valutano i profili di dissoluzione a seconda dei parametri del modello derivato.

Cinetica di Ordine zero

In una reazione di ordine zero la velocità di rilascio del principio attivo non dipende dalla sua concentrazione. La concentrazione di reagenti non influenza la velocità della reazione. Pertanto, finché la temperatura è costante, la velocità di reazione e quindi il rilascio del farmaco si mantiene costante nel tempo.

La velocità di rilascio (v espressa in $\left[\frac{mol}{l*s}\right]$) del farmaco può essere modellato dalla relazione:

$$v = K_0 C^0 \rightarrow v = K_0$$

Integrando la relazione precedente è possibile ottenere l'equazione di velocità integrata che mette in relazione la concentrazione del reagente A in funzione del tempo di reazione t:

$$Q_0 - Q_t = K_0 t$$

$$Q_t = K_0 t - Q_0$$

Dove:

Q_t è l'ammontare di farmaco disciolto nel tempo t

Q_0 è l'iniziale ammontare del farmaco nella soluzione (tipicamente questo valore è nullo)

K_0 è la costante cinetica di ordine zero $\left[\frac{mol}{l*s}\right]$

t è il tempo.

Cinetica di Ordine uno

Questo modello è stato utilizzato anche per descrivere assorbimento e/o eliminazione di alcuni farmaci, sebbene sia difficile concettualizzare questo meccanismo su basi teoriche. Il rilascio del farmaco che segue la cinetica del primo ordine può essere espresso dall'equazione:

$$v = \frac{dC}{dt} = -K_1c$$

Integrando la relazione precedente è possibile ricavare l'equazione di velocità integrata

$$\frac{dc}{c} = -K dt$$

$$\int_{C_0}^{C_t} \frac{1}{c} dC = \int_0^t -K_1 dt$$

$$\ln C - \ln C_0 = -K_1 t$$

$$\frac{\ln C}{\ln C_0} = -K_1 t$$

Dove:

C è la concentrazione del farmaco

C_0 è la concentrazione iniziale del farmaco

K_1 è la costante cinetica di ordine uno [s^{-1}]

t è il tempo.

Cinetica di Ordine due

Nelle reazioni di secondo ordine rispetto ad un componente, la velocità risulta proporzionale al quadrato della concentrazione di quel componente per la costante di rilascio.

$$v = K_2 C^2$$

Dove:

C è la concentrazione del farmaco

K_2 è la costante cinetica di ordine due $\left[\frac{mol}{l \cdot s} \right]$

t è il tempo

C_0 la concentrazione iniziale.

L'equazione $v = K_2 C^2$ può essere scritta anche in forma integrata. Quest'ultima mette in relazione la concentrazione del reagente C con il tempo di reazione t :

$$\frac{1}{C_t} = \frac{1}{C_0} + K_2 t$$

Leggi di Fick

La comprensione dei processi di trasporto molecolari costituisce una premessa indispensabile alla discussione delle problematiche legate ai processi di assorbimento e rilascio del farmaco. I modelli matematici che si utilizzano per trattare quantitativamente i processi di diffusione e trasporto, si basano sul concetto di gradiente. Le leggi di Fick sono relazioni costitutive che descrivono le variazioni di concentrazione nei materiali in cui sono in atto fenomeni di diffusione molecolare.

Prima legge di Fick

La diffusione di un farmaco da un mezzo polimerico può essere descritta dalla prima legge di Fick

$$J = -D \vec{\nabla} \Phi$$

Dove:

J densità del flusso della specie diffondente

D è il coefficiente di diffusione di materia $\left[\frac{m^2}{s} \right]$

$\vec{\nabla} \Phi$ è il gradiente della concentrazione della specie diffondente.

Il segno negativo si giustifica in quanto le molecole si spostano nel verso in cui le concentrazioni diminuiscono, per ottenere un flusso positivo (nella direzione delle x crescenti) è necessario anteporre alla formula il segno negativo.

Seconda legge di Fick

La prima legge di Fick descrive le variazioni di concentrazione lungo una direzione ma non fornisce informazioni sulle variazioni di concentrazione nel tempo. In questo caso, si applica la seconda legge di Fick.

$$\frac{\partial \Phi_i}{\partial t} = -\nabla J_{\Phi}$$

Dove al primo membro abbiamo la variazione della concentrazione nel tempo mentre al secondo membro compare il gradiente della densità del flusso della specie-

Modalità d rilascio del farmaco

Allo scopo di realizzare un dispositivo a rilascio graduale o prolungato dell'agente farmacologico e che possa soddisfare al meglio le necessità terapeutiche, sono state sviluppate varie formulazioni farmaceutiche che possono essere suddivise in cinque categorie:

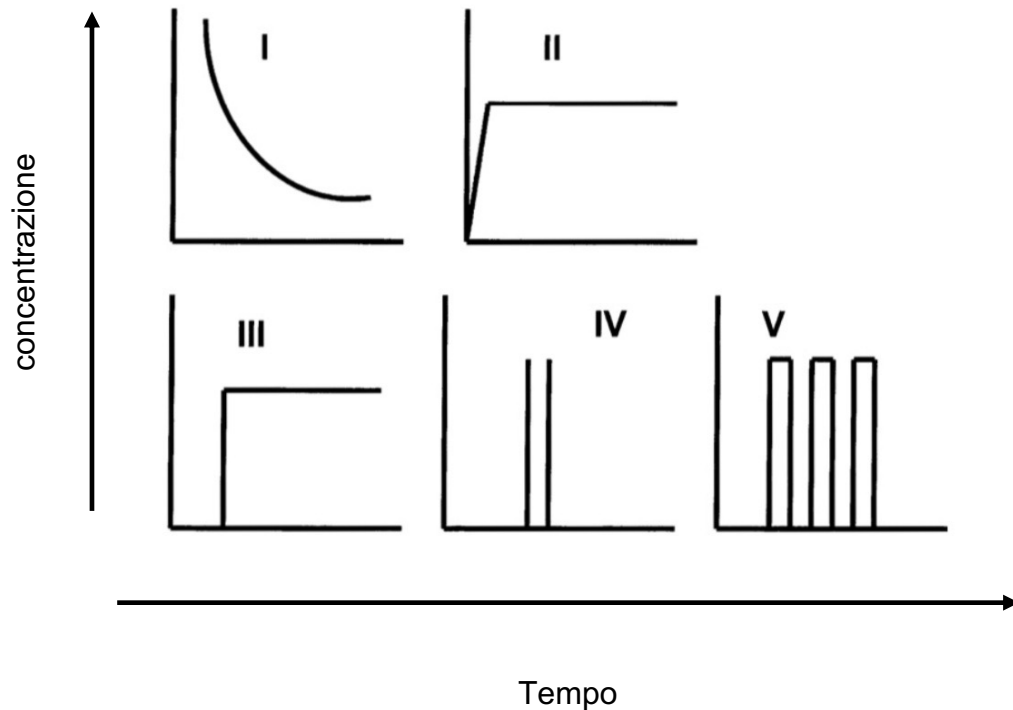
Profilo I: rilascio convenzionale ritardato ma non costante.

Profilo II: rilascio costante o di ordine zero. I polimeri sintetici o le pompe erogano farmaci a una velocità costante così da mantenere la concentrazione del principio attivo nel flusso ematico ad un livello ottimale per la terapia in atto.

Profilo III: rilascio ritardato seguito da un rilascio costante di agente attivo. Tali sistemi sono utili quando c'è la necessità di un apporto costante di farmaco ma non nel breve periodo.

Profilo IV: rilascio ritardato seguito da un impulso serrato di rilascio del farmaco. A differenza del profilo precedente in questa modalità di rilascio, superato il tempo di inattività del principio attivo, il farmaco viene liberato senza che poi mantenga una concentrazione costante. Questa modalità è utile per le somministrazioni che devono essere effettuate una sola volta, come il rilascio di ormoni.

Profilo V: rilascio impulsi multipli a periodi specifici. Sistema impiegato nella somministrazione di estrogeni più volte al mese per un periodo prolungato.



Sistemi per il rilascio controllato di farmaci

Il rilascio controllato può essere ottenuto con vari sistemi. È noto che i livelli di concentrazione del farmaco nel plasma sanguigno dipendono dalla quantità di farmaco rilasciato dal dispositivo poiché l'assorbimento del farmaco è determinato dalla sua solubilità nei tessuti e dalla disponibilità di flusso sanguigno locale nei suddetti tessuti. Anche se la concentrazione del farmaco nel plasma dovesse rimanere ragionevolmente costante, si avrebbero sempre piccole fluttuazioni a breve termine dovute a fattori come l'attività fisica, la stimolazione emotiva (stress), il mangiare e il dormire, ecc. I sistemi di trasporto possono essere sottoposti a classificazione a seconda del meccanismo di controllo del rilascio:

- Sistemi a diffusione controllata

- Reservoir (sistemi a membrana)
- Matrice (sistemi monolitici)
- Sistemi controllati chimicamente
 - Sistemi bioerodibili e biodegradabili
 - Sistemi a catena pendente
- Sistemi attivati da solventi
 - Sistemi controllati osmoticamente
 - Sistemi controllati mediante il rigonfiamento (swelling)
- Sistemi a rilascio modulato

Sistemi a diffusione controllata

Nei sistemi a diffusione, i farmaci diffondono attraverso il polimero che può subire una successiva biodegradazione fino all'esaurimento del farmaco. Nella somministrazione dei farmaci sono stati utilizzati due tipi di dispositivi a diffusione controllata.

Sistemi Reservoir (membrane)

In questo dispositivo, il nucleo del farmaco è incapsulato in una membrana polimerica. La velocità di diffusione in questo caso è limitata attraverso la membrana.

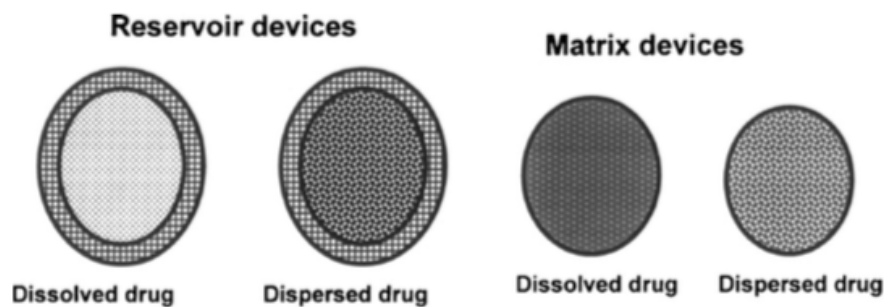
Il rilascio del principio attivo è regolato dalla prima legge di Fick, nella quale la quantità di farmaco che nell'unità di tempo supera la membrana,

è direttamente proporzionale al coefficiente di diffusione alla superficie di diffusione e al gradiente di concentrazione. L'esempio più semplice di un sistema di diffusione è quello in cui il farmaco è racchiuso in un serbatoio (nucleo) dal quale può diffondersi attraverso la membrana. Finché il farmaco viene mantenuto nel nucleo in uno stato saturo, il rilascio seguirà una cinetica di ordine zero fino a quando non sarà quasi esaurito.

Sistemi a matrici (monolitici)

Nei sistemi a matrice, il farmaco viene dissolto o disperso uniformemente in una matrice polimerica. Il rilascio del principio attivo dipende dalla tipologia di matrice polimerica utilizzata, dalla temperatura di transizione vetrosa del polimero e dal suo peso molecolare. Le cinetiche di rilascio tipiche di questa modalità sono le cinetiche di ordine zero e uno. Uno svantaggio intrinseco in questo sistema è dovuto al fatto che le concentrazioni di rilascio del farmaco non sono costanti nel tempo con velocità di rilascio in continua diminuzione. Ciò è dovuto all'aumento della lunghezza del percorso di diffusione e all'area decrescente della matrice. Tuttavia, il dispositivo a matrice è facile da realizzare e fornisce una velocità di rilascio iniziale più elevata rispetto ad un dispositivo a serbatoio. In relazione alla struttura della matrice si distinguono sistemi matriciali omogenei, eterogenei o granulari. I primi sono sistemi polimerici non porosi formati da una fase continua in cui il soluto diffonde solo se è

solubile in essa. I secondi sono costituiti da materiali porosi in cui la liberazione del farmaco ha luogo per diffusione nel mezzo che bagna i pori. Generalmente, i sistemi monolitici sono sistemi semplici da preparare e sicuri, data l'impossibilità di liberare accidentalmente l'intera dose di farmaco e dotati di buona resistenza meccanica. Infine, esistono dei sistemi, detti ibridi, costituiti da matrici rivestite da uno strato di polimero che può essere anche di diversa natura da quello che costituisce la matrice. In questo caso si verificano due processi di diffusione, attraverso la matrice e attraverso la membrana e si potrà avere una cinetica di rilascio approssimativamente di ordine zero soltanto se la diffusione attraverso la barriera polimerica costituisce il processo cineticamente determinante e quindi lo stadio lento dell'intero processo di rilascio.



Sistemi controllati chimicamente

Nei sistemi di somministrazione di farmaci controllati chimicamente, il rilascio di un agente farmacologicamente attivo di solito avviene nell'ambiente acquoso mediante uno o più dei seguenti meccanismi:

- Graduale biodegradazione di un sistema polimerico contenente farmaco.
- Biodegradazione dei legami instabili mediante i quali il farmaco è accoppiato al sistema polimerico.
- Diffusione di un farmaco da microsfere iniettabili e biodegradabili.

Sistemi bioerodibili e biodegradabili

In questi sistemi, il polimero si erode a causa della presenza di legami idroliticamente o enzimaticamente labili. L'erosione avviene secondo due meccanismi distinti secondo l'idrofilia del polimero stesso in omogenea ed eterogenea. Si verifica un'erosione omogenea se il carattere idrofilo del materiale è tale da consentire una rapida penetrazione dei fluidi biologici acquosi nell'intera massa polimerica, ed eterogenea se la degradazione resta confinata alla superficie del sistema in ragione della sua natura idrofoba. Spesso la situazione reale è intermedia tra questi due estremi. Quando il polimero si erode, il farmaco viene rilasciato nel mezzo circostante. L'erosione può essere superficiale o di massa. I principali vantaggi di tali sistemi biodegradabili sono l'eliminazione della necessità di

rimozione chirurgica, le loro piccole dimensioni e il potenziale basso costo. Tutti i prodotti biodegradabili, così come i loro metaboliti, devono invece essere atossici, non cancerogeni e non teratologici. Questi requisiti non sono facilmente soddisfatti e devono essere oggetto di un attento esame.

Sistemi a catene pendenti

In questi sistemi, la molecola del farmaco è legata chimicamente a uno scheletro polimerico e il farmaco viene rilasciato mediante scissione idrolitica o enzimatica. La velocità di rilascio del farmaco è controllata dalla velocità di idrolisi. Questo approccio offre l'opportunità di indirizzare il farmaco a un particolare tipo di cellula o tessuto. Polimeri naturali come amido e chitosano, nonché polimeri sintetici, come polilisina e copolimeri di 2-idrossipropilamide sono stati utilizzati come veicoli di farmaci in tali sistemi. La struttura di questi polimeri può essere modificata mediante l'incorporazione di residui zuccherini o unità solfoniliche per ottenere una specifica affinità tissutale.

Sistemi attivati da solventi

Gli idrogeli sono costituiti da catene macromolecolari reticolate per creare una struttura a maglie aggrovigliate, fornendo una matrice adatta all'intrappolamento dei farmaci. Quando tali idrogeli entrano in contatto con un

solvente termodinamicamente compatibile, le catene polimeriche si rilassano. Ciò accade quando la temperatura di transizione vetrosa del polimero è inferiore alla temperatura dell'ambiente circostante. Quando l'idrogelo entra in contatto con il mezzo di rilascio, le molecole d'acqua penetranti invadono la superficie dell'idrogelo stesso e quindi si osserva un fronte in movimento che separa chiaramente la regione del polimero vetroso non risolta davanti alla parte anteriore dalla fase idrogelo gonfia e gommosa dietro di essa. Poco prima del fronte, la presenza di solvente plastifica il polimero e gli fa subire una transizione vetro-gomma. Ora, si presentano le seguenti possibilità:

- Se la temperatura di transizione vetrosa T_g del polimero è ben al di sotto della temperatura dell'ambiente, il polimero sarà allo stato gommoso e le catene polimeriche avranno un'elevata mobilità che consente una più facile penetrazione del solvente nell'idrogelo caricato e il successivo rilascio delle molecole del farmaco nel mezzo di rilascio
- Se la temperatura sperimentale è inferiore a T_g , le catene polimeriche di idrogelo non sono sufficientemente mobili da consentire l'immediata penetrazione del solvente nel nucleo del polimero.

Sistemi a rilascio modulato

In questi sistemi, il rilascio del farmaco è controllato da stimoli esterni come temperatura, pH, forza ionica, campo elettrico, radiazione elettromagnetica o

luce UV, ecc. Gli idrogeli che rispondono a questi stimoli esterni possono essere utilizzati come dispositivi a rilascio controllato.

Sistemi di rilascio per via orale

Questi sistemi di somministrazione controllata di farmaci rilasciano il principio attivo in modo continuo sia mediante meccanismi controllati dalla dissoluzione sia da meccanismi controllati dalla diffusione. Per controllare il rilascio dei farmaci, che possiedono proprietà di solubilità differenti, il principio attivo può essere disperso in: sostanze idrofile rigonfiabili, matrici insolubili di materiale idrofobo rigido non rigonfiabile o materie plastiche.

Uno degli approcci meno complessi nella produzione di forme di dosaggio a rilascio prolungato comporta la compressione diretta di una miscela di farmaco, materiale ritardante e additivi in modo da formulare una compressa in cui il principio attivo è incorporato in una matrice polimerica. In alternativa, il farmaco e la miscela ritardante possono essere granulati prima della compressione. I materiali più ampiamente utilizzati nella preparazione di sistemi a matrice includono polimeri sia idrofili che idrofobici. I polimeri idrofili comunemente utilizzati possono essere idrossipropilmetilcellulosa (HPMC), idrossipropilcellulosa (HPC), idrossietilcellulosa (HEC), gomma di xantano, alginato di sodio, omopolimeri reticolati e copolimeri di acido acrilico. L'introduzione di compresse a matrice come quelle a rilascio prolungato (SR "slow release") ha costituito un passo avanti per il nuovo sistema di

somministrazione di farmaci nel campo della tecnologia farmaceutica. I sistemi a matrice sono ampiamente utilizzati ai fini del rilascio prolungato. Questa modalità di rilascio costituisce una prima soluzione alla problematica dell'aumento del costo fisico ed economico sostenuto dal paziente che è costretto a ricorrere a infusioni di farmaco ricorrenti. Una matrice è definita come un composito ben miscelato di uno o più farmaci con un agente gelificante, cioè polimeri idrofili. Con il metodo a rilascio prolungato è possibile ottenere una concentrazione terapeuticamente efficace nella circolazione sistemica per un lungo periodo di tempo, ottenendo così una migliore compliance dei pazienti e meno rischi alla sua salute dovuti al sovradosaggio. Sono state sviluppate numerose forme di dosaggio orali SR. Queste variano a seconda della modalità e del campo di applicazione.

Classificazione dei sistemi a rilascio controllato per via orale

Nel settore delle forme farmaceutiche a rilascio controllato i sistemi destinati alla via orale ricoprono circa il 50% del mercato. La via orale è quella più comunemente sfruttata per la somministrazione sia di forme convenzionali che di sistemi a rilascio controllato soprattutto per la facilità di somministrazione. Il metodo più utilizzato è quello a matrice

Sulla base del materiale utilizzato le compresse a matrice possono essere suddivise in cinque tipi.

Matrici idrofobe (matrici in plastica):

Il concetto di utilizzare materiali idrofobici o inerti come materiali di matrice è stato introdotto per la prima volta nel 1959. In questo metodo per ottenere il rilascio prolungato da una forma di dosaggio orale, il farmaco viene miscelato con un polimero inerte o idrofobo e quindi compresso in una pasticca. Il rilascio prolungato è prodotto dal fatto che il farmaco dissolvente si è diffuso attraverso una rete di canali che esistono tra le particelle polimeriche compattate. Esempi di materiali che sono stati utilizzati come inerti, o matrici idrofobe, includono polimeri di polietilene, polivinilcloruro, etilcellulosa e acrilato e loro copolimeri. La fase di controllo della velocità in queste formulazioni è la penetrazione del liquido nella matrice. Il possibile meccanismo di rilascio del farmaco in un tale tipo di sistemi è la diffusione. Tali tipi di sistemi a matrice diventano inerti in presenza di acqua e fluido gastrointestinale.

Matrici lipidiche:

Queste matrici sono composte da cere lipidiche e relativi materiali. Il rilascio di farmaci da tali matrici avviene sia attraverso la diffusione dei pori che attraverso l'erosione. Le caratteristiche di rilascio sono quindi più

sensibili alla composizione del fluido digestivo che alla matrice polimerica totalmente insolubile. La cera carnauba in combinazione con alcol stearilico o acido stearico è stata utilizzata come base ritardante per molte formulazioni a rilascio prolungato.

Matrici idrofile:

I sistemi a matrice polimerica idrofila sono ampiamente utilizzati nella somministrazione orale controllata di farmaci a causa della loro flessibilità per ottenere un profilo di rilascio del farmaco desiderabile, un'efficacia in termini di costi e un'ampia accettazione normativa. La formulazione dei farmaci in capsule gelatinose o, più frequentemente, in compresse, utilizzando polimeri idrofili con elevate capacità gelificanti come eccipienti di base è di particolare interesse nel campo del rilascio controllato. Per matrice si intende un composto ben miscelato di uno o più farmaci con un agente gelificante (polimero idrofilo). Questi sistemi sono chiamati sistemi di rilascio controllato rigonfiabile.

I polimeri utilizzati nella preparazione delle matrici idrofile si dividono in due grandi gruppi,

A. Derivati della cellulosa: Metilcellulosa 400 e 4000cPs, Idrossietilcellulosa; Idrossipropilmetilcellulosa (HPMC) 25, 100, 4000 e 15000cPs; e Carbossimetilcellulosa di sodio.

B. Polimeri naturali o semisintetici non cellulósici:

agar-agar; Gomma di carruba; alginati; Melassa; Polisaccaridi di mannosio e galattosio, chitosano e amidi modificati.

Polimeri dell'acido acrilico: Carbopol-934, la varietà più utilizzata.

Matrici biodegradabili:

Queste sono costituite dai polimeri che comprendevano monomeri collegati tra loro attraverso gruppi funzionali e presentano un legame instabile. Sono biologicamente degradati o erosi da enzimi generati dalle cellule viventi circostanti o da processi non enzimatici in oligomeri e monomeri che possono essere metabolizzati o escreti.

Esempi sono polimeri naturali come proteine e polisaccaridi; polimeri naturali modificati; polimeri sintetici come poli (esteri) alifatici e poli anidridi.

Matrici minerali:

Sono costituiti da polimeri che si ottengono da varie specie di alghe. L'esempio è l'acido alginico che è un carboidrato idrofilo ottenuto da specie di alghe brune (Phaeophyceae) mediante l'uso di alcali diluiti.

I principali polimeri utilizzati nelle compresse a matrice sono:

Idrogeli	Poliidrossietilemetilacrilato (PHEMA), Alcool polivinilico reticolato (PVA), Polivinilpirrolidone reticolato (PVP), Ossido di polietilene (PEO), Poliacrilammide (PA)
Polimeri solubili	Polietilenglicole (PEG), alcool polivinilico (PVA), polivinilpirrolidone (PVP), idrossipropilmetilcellulosa (HPMC)
Polimeri biodegradabili	Acido Polilattico (PLA), Acido Poliglicolico (PGA), Policaprolattone (PCL), Polianidridi, Poliortoesteri
Polimeri non biodegradabili	Polietilene vinil acetato (PVA), Polidimetilsilossano (PDS), Polietere uretano (PEU), Polivinilcloruro (PVC), Acetato di cellulosa (CA), Etilcellulosa (EC)
Polimeri mucoadesivi	Polycarbophil, sodio carbossimetilcellulosa, acido poliacrilico, gomma adragante, metilcellulosa, pectina

Gomme naturali	Gomma di xantano, gomma di guar, gomma di karaya, farina di semi di carrube
-----------------------	--

3. Ambiti Applicativi

Impianti polimerici per la chemioterapia oncologica

La chemioterapia somministrata per via sistemica può essere curativa per alcuni tumori, ma non è particolarmente efficace nel trattamento di molti tumori maligni solidi, come i tumori del cervello o del fegato. La complessa biologia dei tumori spesso limita l'efficacia della chemioterapia; il tipo di cellula e il tempo di raddoppio, così come le dimensioni del tumore, l'eterogeneità, la posizione e la vascolarizzazione, influenzano l'esito di un ciclo di chemioterapia. In alcuni casi, la chemioterapia viene potenziata identificando farmaci analoghi con diverse proprietà fisiche, come la lipofilia o la capacità di permeare le membrane, o sintetizzandone analoghi che richiedono l'attivazione all'interno dei tessuti ospiti, o somministrando più farmaci contemporaneamente. Nuovi agenti chemioterapici con nuovi meccanismi d'azione, maggiore attività antitumorale o ridotta tossicità possono produrre risultati migliori per alcuni pazienti.

L'attività antitumorale può spesso essere potenziata da miglioramenti nel metodo di somministrazione del farmaco, in particolare metodi che focalizzano la terapia sul sito del tumore. Ormai consolidate sono le tecniche prodotte per incapsulare una varietà di farmaci in pellet polimerici o microparticelle mediante intrappolamento fisico di agenti attivi in materiali polimerici solidi. Questi sistemi polimerici rilasciano lentamente l'agente incapsulato durante

l'incubazione in acqua o dopo l'impianto nei tessuti, offrendo ai medici l'opportunità di introdurre grandi quantità di un principio antitumorale direttamente nel sito di interesse per un periodo prolungato. Poiché i farmaci vengono somministrati localmente, la tossicità sistemica può essere potenzialmente ridotta al minimo costituendo vantaggio fondamentale in questo tipo di approccio.

Sistemi di somministrazione di farmaci polimerici

La produzione di pellet e microsfele polimeriche caricate con farmaci ha introdotto un approccio a suo tempo innovativo nella somministrazione di farmaci: gli stessi possono essere somministrati ai tessuti in modo sostenuto, continuo e prevedibile utilizzando polimeri come veicoli di rilascio. Dalla scoperta dei primi sistemi polimerici a rilascio controllato negli anni '60, nuovi sistemi di somministrazione di farmaci sono diventati disponibili per uso clinico. I sistemi di somministrazione di farmaci si basano su polimeri biocompatibili, un sottoinsieme di materiali polimerici con biocompatibilità sufficiente e proprietà fisiche appropriate per fornire un rilascio controllato. Un sistema di rilascio per un agente specifico viene solitamente prodotto selezionando un polimero con le corrette proprietà fisiche e progettando un sistema di rilascio composito che fornisca la velocità e il modello desiderati di somministrazione del farmaco; questi progetti sfruttano vari meccanismi di trasporto di farmaci attraverso materiali polimerici.

Matrici e reservoirs polimerici non degradabili

I primi dispositivi polimerici a rilascio controllato erano basati su polimeri non degradabili, principalmente elastomeri siliconici. Nel 1964, i ricercatori hanno riconosciuto che alcune molecole di colorante potevano penetrare attraverso le pareti dei tubi di silicone, un'osservazione che ha portato allo sviluppo di sistemi di somministrazione di farmaci reservoirs, che sono involucri polimerici cavi riempiti con una sospensione di farmaco. Il principio attivo viene rilasciato per dissoluzione nel polimero e quindi diffusione attraverso la parete del polimero, un meccanismo che funziona per qualsiasi agente che può dissolversi e diffondersi attraverso silicone o poli(etilene-co-acetato di vinile), i due più comunemente utilizzati polimeri non degradabili. Anche i farmaci antitumorali possono essere somministrati con questo stesso approccio, come nel caso del rilascio di carmustina (un farmaco antitumorale appartenente alla classe degli agenti alchilanti) da reservoirs di farmaco rivestiti in silicone, che forniscono un rilascio ragionevolmente costante per circa 30 ore.

Matrici solide di polimeri non degradabili possono essere utilizzate anche per il rilascio di farmaci a lungo termine. Rispetto ai sistemi a riserva, questi dispositivi sono più semplici (poiché sono omogenei e, quindi, più facili da produrre) e potenzialmente più sicuri in quanto evitano i rischi dovuti ad un sovradosaggio. D'altra parte, è più difficile ottenere tassi costanti di rilascio di farmaci con sistemi a matrice non degradabile.

A volte è possibile ottenere un rilascio costante aggiungendo membrane limitatrici di velocità a matrici omogenee, ottenendo dispositivi in cui un nucleo di matrice polimero/farmaco funge da serbatoio. In altri casi, come matrici possono essere utilizzati polimeri reticolati idrosolubili il cui rilascio viene attivato dal rigonfiamento della matrice polimerica (idrogel) dopo l'esposizione all'acqua.

Dispositivi polimerici biodegradabili

I dispositivi polimerici formati da polimeri biodegradabili si dissolvono dopo l'impianto e il rilascio del farmaco. Il polimero biodegradabile più comunemente usato è il PLGA (a base di acido poli lattico-co-glicolico), che è stato inizialmente sviluppato come materiale per suture riassorbibili. La degradazione del polimero avviene per idrolisi come per tutti i polimeri più comunemente usati. La dissoluzione di un impianto o di una microsfera avviene mediante una complessa sequenza di passaggi, inclusa la penetrazione dell'acqua nel polimero, la degradazione idrolitica delle molecole del polimero e la dissoluzione/rilascio di monomeri e oligomeri, che porta all'erosione fisica del materiale. Mediante un'attenta selezione delle proprietà del polimero è possibile controllare alcuni aspetti dell'erosione del dispositivo. I polimeri biodegradabili sono generalmente usati per formare dispositivi di rilascio di farmaci intrappolando fisicamente le molecole di farmaco in matrici o microsfele. Correlare il tasso di rilascio del farmaco misurato nei comuni test

di laboratorio con quello nei tessuti è un problema difficile. Per i polimeri biodegradabili, le differenze osservate sembrano essere dovute al trasporto locale e al metabolismo dei farmaci nei tessuti, nonché alle differenze nella velocità di degradazione del polimero dopo l'impianto.

Applicazioni della chemioterapia polimerica

Quando gli agenti antitumorali vengono somministrati per via sistemica, devono attraversare diverse barriere per raggiungere il loro sito d'azione all'interno delle cellule tumorali. Le molecole del farmaco devono permeare attraverso le pareti dei capillari, diffondersi attraverso lo spazio extracellulare, attraversare la membrana cellulare del tumore e raggiungere l'appropriato bersaglio intracellulare. Gli agenti instabili possono essere soggetti ad eliminazione spontanea o metabolica durante questo processo, di conseguenza, le concentrazioni di farmaco al bersaglio possono essere basse. Dosi sistemiche più elevate potrebbero fornire un'ulteriore attività antitumorale sul bersaglio, ma possono anche provocare effetti tossici indesiderati. I sistemi di somministrazione polimerici a rilascio controllato possono essere utilizzati per fornire una chemioterapia migliore o più sicura prolungando la durata della terapia sistemica o focalizzare la terapia farmacologica in una particolare regione tissutale.

Impianti polimerici per chemioterapia interstiziale sostenuta

I tumori più comuni sono i tumori solidi del polmone, della mammella, del colon e della prostata. Generalmente, questi tumori non rispondono bene alla chemioterapia o alla radioterapia sistemica convenzionale, specialmente quando i tumori sono grandi o scarsamente vascolarizzati. I tumori solidi del cervello si verificano meno frequentemente, ma sono tra i più difficili da trattare perché la barriera ematoencefalica impedisce l'ingresso della maggior parte degli agenti intravascolari nel cervello. Quando non è possibile l'asportazione chirurgica totale la chemioterapia locale, fornita direttamente nel sito di resezione del tumore, è un approccio ragionevole per prevenire le recidive.

I sistemi di somministrazione a rilascio controllato di farmaco mediante veicoli polimerici offrono l'opportunità di somministrare dosi elevate e localizzate di chemioterapia per un periodo prolungato dopo la resezione del tumore. Il sistema di rilascio locale più ampiamente caratterizzato è costituito da pellet polimerici caricati con carmustina biocompatibili.

Alcuni tumori non sono resecabili e l'impianto di un grande pellet polimerico non è possibile. Ad esempio, anche piccole masse tumorali nel tronco encefalico, nel ponte e nel midollo allungato causano deficit significativi, ma la resezione non è possibile e l'accesso al tumore è limitato. Un approccio alternativo consiste nell'iniettare stereotassicamente microsferiche polimeriche incapsulate con agenti chemioterapici nel tumore. Questa procedura è relativamente non invasiva e fornisce la somministrazione locale di grandi

quantità di chemioterapia. Le microsfele caricate di farmaco sono potenzialmente utili per la chemioterapia locale in qualsiasi sito anatomico che possa essere raggiunto con un ago o un catetere.

Quando viene impiantata una matrice polimerica il farmaco viene rilasciato in un sito localizzato migrando dall'interfaccia polimero/tessuto, principalmente attraverso lo spazio extracellulare. Le molecole di farmaco si muovono nello spazio extracellulare per diffusione (Legge di Fick) e convezione del fluido. Se il farmaco è sufficientemente lipofilo, può penetrare nelle membrane cellulari abbastanza rapidamente da muoversi lungo un percorso transcellulare. Pertanto, il destino delle molecole di farmaco consegnate al tessuto dipende dalle velocità di trasporto (tramite diffusione e convezione del fluido), eliminazione (mediante degradazione, metabolismo e permeazione transcapillare) e interiorizzazione.

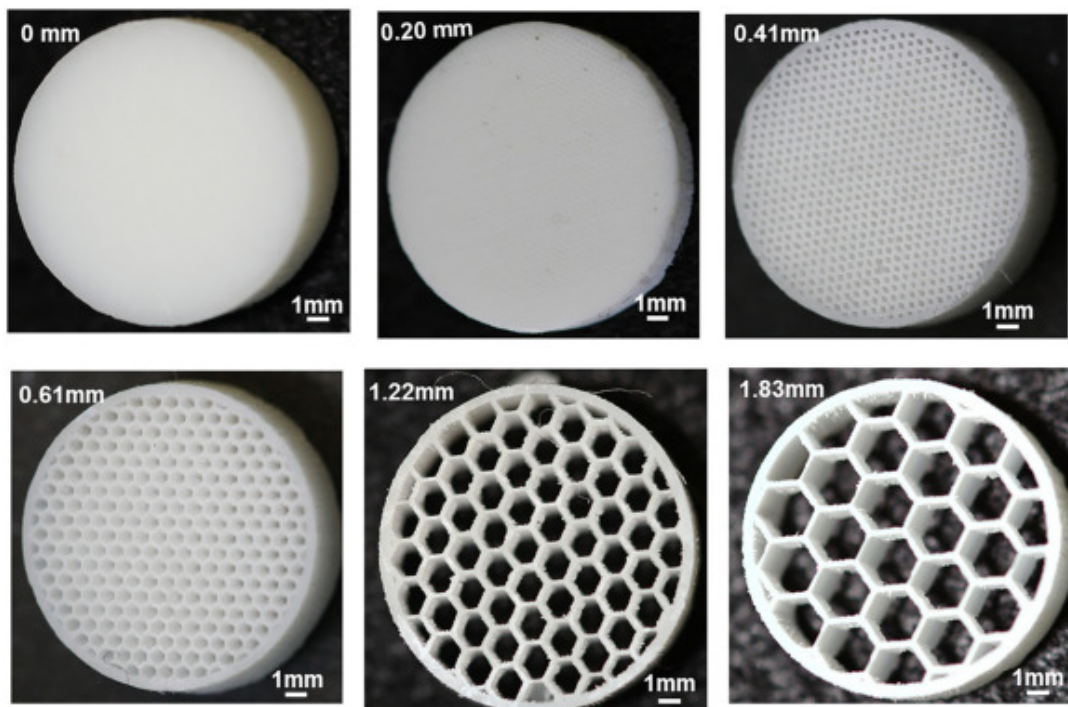
4. Sviluppi Futuri

Stampa 3D per il rilascio controllato di farmaci

Lo sviluppo di prodotti farmaceutici è continuamente testimone di innovazioni per la progettazione di nuovi sistemi di somministrazione per migliorare l'efficacia terapeutica dei farmaci. La stampa 3D è stata sviluppata per la prima volta quasi tre decenni fa e prevede la deposizione, il legame o la polimerizzazione di materiali in strati successivi per la produzione di una varietà di sistemi di somministrazione di farmaci e ausili medici. Ha un potenziale infinito per la fabbricazione di dispositivi per la somministrazione di farmaci specifici per il paziente. I ricercatori hanno ora sviluppato diversi metodi di stampa 3D. L'uso di software dedicati con flessibilità per le capacità di personalizzazione visiva ha rivoluzionato la stampa 3D negli ultimi decenni, con una varietà di tecniche sviluppate per la progettazione e la personalizzazione di geometrie 3D, la conversione di un'immagine in modelli matematici e la successiva traduzione nell'oggetto di dimensioni e forma desiderate con l'ausilio di sistemi di controllo delle apparecchiature.

La stampa 3D può essere considerata un approccio praticabile per produrre forme di dosaggio a rilascio modificato in un'unica fase di produzione combinando diversi polimeri in un'unica unità di dosaggio. Inoltre, la velocità di rilascio del farmaco può essere regolata in fase di stampaggio del farmaco o modificando il gradiente del materiale all'interno della forma stesso, sempre in

un unico passaggio che, a sua volta, modificherebbe la struttura interna dell'unità di dosaggio. Il rilascio del farmaco può essere modificato anche modificando il contenuto solido (parametro di riempimento) della forma di dosaggio, e da quello modificando la superficie disponibile per il rilascio.



Esempio di compresse a nido d'ape stampate in 3D con differente dimensione delle celle e conseguente variazione delle proprietà di rilascio del farmaco ((2020). 3D printing in oral drug delivery. In Nanotechnology for Oral Drug Delivery (pp. 359-386). Academic Press.)

Ciò avviene tramite una semplice manipolazione dei parametri di processo nel file digitale dell'oggetto da stampare, senza la necessità di modificare la formulazione. Inoltre, il rilascio del farmaco dalla forma di dosaggio può essere modificato producendo diverse forme di compresse di diverse geometrie ottenendo forme che sarebbero impensabili da sviluppare con l'approccio tradizionale. Ad esempio, una forma toroidale di una sistema per dosaggio

orale darebbe una cinetica di ordine zero. I modelli tridimensionali possono anche essere utilizzati per la fabbricazione degli stampi, sia positivi che negativi, per la colata, la compressione o lo stampaggio. Inoltre, un'unica geometria degli stampi può essere utilizzata per produrre compresse con un profilo di degradazione programmato, variando lo spessore delle diverse regioni nel sistema di dosaggio. Dato che la stampa 3D ha la capacità di produrre farmaci personalizzati per il trattamento di particolari gruppi di pazienti, fornisce soluzioni terapeutiche personalizzate per singoli pazienti o gruppi. Pertanto, la stampa 3D può essere utilizzata come soluzione clinica efficace per il trattamento di malattie complesse, come l'epilessia, il morbo di Alzheimer e il cancro, nonché nei pazienti pediatrici e geriatrici. Il concetto di terapia personalizzata promette di poter fornire la dose giusta al momento giusto per un individuo, offrendo così i massimi benefici della terapia farmacologica. Inoltre, tale terapia considera anche altri fattori, come la composizione genetica, il sesso, l'età e il peso per la titolazione della dose e la progettazione delle forme di dosaggio. Al contrario, i sistemi di dosaggio convenzionali si basano solo su dosaggi fissi per supportare la maggior parte della popolazione di pazienti. La miscela di polvere per la formazione del substrato viene applicata strato per strato sulla superficie per formare l'intera compressa. Lo stampaggio a deposizione fusa viene utilizzato anche per preparare compresse con l'aiuto di filamenti di polimero caricati con il farmaco. Polimeri come polivinilpirrolidone (PVP), idrossipropilmetilcellulosa (HPMC),

idrossipropilcellulosa (HPC) e policaprolattone, possono essere utilizzati per preparare filamenti in cui i farmaci possono essere caricati tramite estrusione hot-melt. Variando le concentrazioni dei polimeri nel filamento, l'efficienza di caricamento del farmaco e le prestazioni di rilascio del farmaco possono essere alterate. La stampa 3D offre flessibilità per la produzione in loco, mentre la terapia convenzionale si basa sulla creazione di una configurazione di produzione completa con macchine di fascia alta. Pertanto, la stampa 3D potrebbe guidare il trattamento verso un approccio incentrato sull'individuo anziché sulla popolazione.

Machine learning nella stampa 3D

Nonostante il potenziale significativo dei sistemi di rilascio di farmaci stampati in 3D, l'adozione della tecnologia non ha ancora raggiunto la pratica clinica tradizionale. In primo luogo, la fase di ricerca e sviluppo delle formulazioni farmaceutiche 3D è spesso basata su approcci iterativi per tentativi ed errori. In questo caso, la flessibilità di tale approccio gioca un ruolo negativo: gli sviluppatori di formulazioni incontrano migliaia di opzioni durante la progettazione di un nuovo prodotto. Le decisioni di ricerca e sviluppo spaziano dall'alto livello, come il tipo di tecnologia di stampa, il prodotto farmaceutico e gli eccipienti farmaceutici, a scelte cumulative di livello di precisione, come la messa a punto dei parametri della stampante. Le opzioni per il tipo di stampa 3D potrebbero includere la modellazione a deposizione fusa (FDM), la

stereolitografia, la sinterizzazione laser selettiva, la stampa a getto d'inchiostro, la stampa a getto di legante, la fusione mediante fascio elettronico. Ciascuno dovrà essere considerato da molti punti di vista, come i requisiti di formulazione, i costi, la facilità d'uso, la manutenzione e il quadro normativo. Confrontarsi con una tale mole di dati e variabili può risultare complesso e spesso non condurre ai risultati desiderati. Inoltre, un approccio iterativo allo sviluppo della formulazione è spesso costoso in termini di risorse. Per essere commercialmente fattibile, il processo decisionale nello sviluppo dei sistemi a rilascio di farmaci 3D dovrebbe essere basato sull'evidenza ed efficiente. Il controllo qualità è un requisito fondamentale nella produzione farmaceutica convenzionale su larga scala. Tradizionalmente, la produzione in serie di prodotti farmaceutici soddisfa i requisiti di controllo qualità campionando le sottosezioni di un lotto. I produttori devono essere certi che i loro medicinali siano prodotti esattamente come previsto, risultando in prodotti affidabili, sicuri ed efficaci con l'effetto desiderato. Queste unità rappresentative devono soddisfare determinati criteri affinché l'intero lotto superi il controllo di qualità; ad esempio, tutte le compresse devono contenere il 95-105% del farmaco indicato sull'etichetta del prodotto per la durata indicata, spesso 2 anni. Chiaramente, per grandi lotti di prodotti, i metodi di controllo qualità convenzionali funzionano bene. Tuttavia, per i medicinali prodotti estemporaneamente in lotti molto piccoli e unici, i metodi consueti del controllo qualità non sono praticabili. Con processi di machine learning, i farmaci

stampati in 3D potrebbero trovare l'equilibrio tra produzione di massa e preparazione estemporanea, producendo formulazioni su misura in piccoli lotti con un controllo di qualità convalidato. Il machine learning è disponibile per accelerare il processo di progettazione e stampa 3D farmaceutico in un futuro strategico. Tramite l'elaborazione di set di dati e previsioni affidabili può restituire in un tempo accettabile valide soluzioni produttive. Adottata principalmente nel campo della scoperta di farmaci, l'intelligenza artificiale è stata applicata per scoprire nuovi antibiotici, identificare bersagli proteici oncologici precedentemente sconosciuti e pianificare percorsi efficienti di sintesi di farmaci. D'altronde il machine learning ha superato le capacità umane nella previsione del rilascio di farmaci dai polimeri, del contributo dei farmaci alle proprietà delle compresse e della lipofilia dei prodotti biologici. La Random forest - metodo di apprendimento d'insieme per la classificazione, la regressione ed altre attività che opera costruendo una moltitudine di alberi decisionali durante la fase di progettazione - è stata utilizzata nello sviluppo di nano particelle ad elevato carico di farmaci per ridurre significativamente il numero possibile di formulazioni da studiare, da 2,1 milioni fino a 100 accoppiamenti, accelerando di conseguenza gli sviluppi. Il machine learning può anche essere impiegato per ottimizzare direttamente i processi anziché mappare gli input sugli output per sviluppare un modello predittivo. I metodi di analisi possono anche diventare complessi quando applicati a variabili con relazioni non lineari, cosa facilmente interpretabile dall'intelligenza artificiale. Il

machine learning è una tecnica versatile in grado di interpretare numerosi tipi di informazioni, inclusi numeri, immagini e testo. Questa analisi di elementi eterogenei può essere applicata in modo specifico nella stampa 3D per prevedere la progettazione ottimale della formulazione, risparmiando tempo, denaro e risorse. Tali processi possono includere la programmazione della morfologia del prodotto da stampare per ottenere un profilo di rilascio del farmaco desiderato o la previsione della possibilità di stampa delle formulazioni per evitare opzioni non praticabili. Un'altra opportunità promettente per il machine learning potrebbe essere l'automazione intelligente del processo di stampa, la rimozione degli errori dell'operatore e l'ottimizzazione della produzione standardizzata di prodotti farmaceutici stampati.

Applicazione in campo clinico

Spritam®

Spritam (levetiracetam) è una terapia aggiuntiva indicata per il trattamento delle convulsioni nei pazienti con epilessia; il quarto disturbo neurologico più comune che colpisce persone di tutte le età. Il farmaco è stato scoperto e sviluppato da Aprecia Pharmaceuticals utilizzando la sua piattaforma tecnologica proprietaria ZipDose che utilizza la stampa tridimensionale per creare pezzi mediante il processo di fusione rapida. I farmaci formulati utilizzando la tecnologia ZipDose sono appositamente progettati per le persone con difficoltà di deglutizione e per coloro che saltano le dosi regolari di farmaci,

con risultati inefficaci del trattamento. Nell'agosto 2015, Spritam è diventato il primo farmaco stampato in 3D approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense come terapia aggiuntiva su prescrizione per il trattamento delle crisi miocloniche, delle crisi parziali e delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie in pazienti con epilessia. L'epilessia è un disturbo neurologico cronico che colpisce la funzione cerebrale, portando a convulsioni ricorrenti, che causano spasmi anormali nel sistema neurologico. Le persone con epilessia possono sperimentare più di un tipo di crisi, con gravità variabile, insieme ad altri problemi neurologici. Si stima che negli Stati Uniti sia stata diagnosticata l'epilessia a più di tre milioni di persone, inclusi 460.000 bambini. Spritam contiene un principio attivo chiamato levetiracetam, il cui meccanismo d'azione nell'esercitare un effetto antiepilettico non è chiaramente noto. Il farmaco è disponibile sotto forma di compressa in varie dosi, tra cui 250 mg, 500 mg, 750 mg e 1.000 mg. Va somministrato per via orale e si discioglie in un tempo medio di 11 secondi.

Sperimentazione clinica

L'approvazione della FDA per il farmaco si è basata su tre studi clinici multicentrici: in doppio cieco, randomizzati e controllati con placebo condotti su pazienti con crisi epilettiche parziali refrattarie con o senza generalizzazione secondaria. Nella sperimentazione sono stati coinvolti un totale di 904 pazienti, randomizzati a un placebo o a Spritam 1.000 mg, 2.000 mg o 3.000 mg al giorno. Il primo ed il secondo studio consideravano pazienti con crisi epilettiche

refrattarie a esordio parziale da almeno due anni e che avevano assunto due o più farmaci antiepilettici classici. Il terzo studio ha considerato pazienti con crisi epilettiche refrattarie a esordio parziale da almeno un anno ed aveva assunto un farmaco antiepilettico classico. I soggetti hanno avuto un'esperienza di almeno due crisi epilettiche ad esordio parziale durante il periodo di quattro settimane prima della selezione. Il primo studio veniva effettuato in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato con placebo condotto in 41 siti negli Stati Uniti. Si è proceduto ad un confronto di Spritam 1.000 mg/die, 3.000 mg/die e di un placebo somministrato in dosi uguali, due volte al giorno. Lo studio è stato condotto per 18 settimane, di cui le prime sei per un periodo di titolazione seguito da un periodo di valutazione della dose fissa di 12 settimane. Il secondo studio veniva effettuato in crossover in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in 62 siti in Europa. In tal caso si confrontava Spritam 1.000 mg/die, Spritam 2.000 mg/die ed un placebo somministrato in dosi uguali, due volte al giorno. Il terzo studio è stato condotto in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato con placebo, effettuato in 47 centri in Europa e ha confrontato Spritam 3.000 mg/die con un placebo. Ai soggetti è stato somministrato il farmaco in due dosi divise. Il trattamento di 16 settimane ne comprendeva un periodo di titolazione di quattro, seguito da un periodo di valutazione a dose fissa di 12 settimane. L'esito primario per tutti gli studi era la riduzione percentuale della frequenza delle crisi parziali a settimana rispetto

ad un placebo, durante il periodo di trattamento. Gli esiti secondari includevano il tasso di risposta.

Lo studio uno ha dimostrato risultati statisticamente significativi con il 37% dei soggetti del gruppo Spritam 1.000 mg/die e il 39,6% del gruppo Spritam 3.000 mg/die, ottenendo una riduzione di oltre il 50% dei tassi di crisi settimanali rispetto al basale.

Lo studio due ha anche dimostrato risultati statisticamente significativi con il 20,8% dei soggetti del gruppo Spritam 1.000 mg/die ed il 35,2% del gruppo Spritam 2.000 mg/die, ottenendo una riduzione di oltre il 50% dei tassi di crisi settimanali rispetto al basale.

I risultati del terzo studio sono stati statisticamente significativi, con il 44,6% dei soggetti che hanno ricevuto Spritam, rispetto al 19,6% dei soggetti che hanno ricevuto un placebo, ha ottenuto una riduzione di oltre il 50% dei tassi di crisi settimanali rispetto al basale.

Le reazioni avverse più comuni registrate durante lo studio sono state sonnolenza, debolezza, vertigini e infezioni. Gli effetti collaterali più comuni nei bambini sono stati stanchezza, comportamento aggressivo, congestione nasale, diminuzione dell'appetito ed irritabilità.

Tuttavia, anziché mettere in evidenza la capacità della stampa 3D di produrre medicinali personalizzati su richiesta, Spritam si è invece allineato al mercato della produzione di massa.

Sebbene la tecnologia 3D fosse entrata nell'industria farmaceutica, non aveva ancora raggiunto il suo potenziale per la produzione di medicinali personalizzati su richiesta.

Negli anni successivi all'approvazione di Spritam la ricerca, a sostegno dell'uso della stampa 3D, per fabbricare formulazioni farmaceutiche su misura ha raggiunto un ritmo esponenziale. Un recente indicatore del successo clinico del 3D è ravvisabile in uno studio pediatrico condotto in ambiente ospedaliero per il trattamento di una rara condizione metabolica: la MSUD (maple syrup urine disease); una rara malattia metabolica a trasmissione autosomica recessiva causata dal deficit del complesso α -chetoacido deidrogenasi a catena ramificata (BCKD). Il difetto nella via catabolica degli aminoacidi a catena ramificata (BCAA) leucina, isoleucina e valina provoca livelli tossici di BCAA e dei loro rispettivi α -chetoacidi nei fluidi corporei. La MSUD ha una prevalenza mondiale di 1:185.000 nati vivi; tuttavia, alcune comunità mostrano una sovra espressione di questo disturbo.

Trattamento della MSUD tramite tablet stampati in 3D

La terapia di prima linea per MSUD comporta una rigida restrizione dietetica della leucina ed inoltre potrebbe essere necessaria un'integrazione con isoleucina e valina in dosi precise per evitare carenze. La dose somministrata a ciascun paziente è personalizzata in base all'età, al peso ed ai livelli ematici. Nella pratica clinica attuale mancano sul mercato formulazioni di BCAA adatte

e la loro somministrazione richiede la preparazione di formulazioni estemporanee che vengono integrate nell'alimentazione.

La MSUD rappresenta una condizione permanente e, a fronte di tale situazione, progettare la preparazione del trattamento, in modo che richieda meno tempo per gli ospedali e meno complicanze per i pazienti, può portare ad una riduzione dei costi per gli operatori sanitari. Una maggiore accettabilità ed aderenza ai trattamenti può, altresì, ridurre i ricoveri ospedalieri, causati da scompensi metabolici. Tuttavia, la carenza di sistemi per la produzione di medicinali personalizzati comporta un limite alla pratica farmaceutica globale; ciò si rileva soprattutto per i pazienti pediatrici in cui le dosi e lo sviluppo della formulazione richiedono un'osservazione rigorosa della terapia.

Lo studio in esame è stato condotto presso l'Ospedale Universitario Clinico di Santiago de Compostela ed approvato dal Comitato Etico della Ricerca di Santiago. La ricerca comprendeva quattro pazienti (due femmine e due maschi) di età compresa tra 3 e 16 anni con diagnosi e cura per MSUD in Galizia, in Spagna, che hanno preso parte volontariamente allo studio.

Lo studio è stato condotto per un totale di 6 mesi e suddiviso in due fasi:

- i)** Per i primi tre mesi, i pazienti interessati hanno assunto i loro farmaci standard che erano capsule contenenti la dose corretta di isoleucina;
- ii)** Nei tre mesi successivi, ai pazienti sono state somministrate pastiglie masticabili di isoleucina, preparate in Ospedale mediante estrusione semisolida 3D.

La dose nella formulazione della stampa è stata regolata controllando la quantità di materiale depositato attraverso il modello di stampa 3D; sei tipi di stampe masticabili di diversi gusti e colori sono stati forniti a ciascun paziente ogni due settimane.

Le formulazioni stampate in 3D sono state confrontate con il farmaco standard per le verifiche in termini di efficacia del mantenimento dei livelli ematici di isoleucina nei pazienti. I livelli ematici di aminoacidi sono stati ottenuti analizzando una piccola quantità di sangue essiccato (DBS) fornita dai genitori dei pazienti per consentirne l'analisi. I dati sull'accettabilità delle formulazioni da parte dei pazienti sono stati raccolti tramite le misure di esito riportate dai genitori e dai partecipanti stessi al campione di studio.

Il trattamento si è svolto secondo i protocolli MSUD spagnoli in cui i pazienti hanno ricevuto una restrizione di BCAA nella dieta in base all'età e alla tolleranza. L'obiettivo principale era di mantenere le concentrazioni di leucina al di sotto di 300 μM e comunque dei livelli di isoleucina compresi tra 200 e 400 μM .

L'analisi quantitativa dell'isoleucina è stata eseguita mediante spettrometria di massa da campioni ematici di sangue essiccato ottenuti dal paziente almeno ogni due settimane. Le analisi degli aminoacidi da campioni di sangue essiccato comprendono una fase preparativa di eluizione e deproteinizzazione con acido tricloroacetico al 3%. L'analisi è stata effettuata mediante

cromatografia a scambio ionico dopo deproteinizzazione del campione con acido 5-solfosalicilico e reazione post-colonna con ninidrina.

Preparazione di formulazioni masticabili stampate in 3D (printlets)

Le pastiglie stampate in 3D di isoleucina sono state preparate in ospedale incorporando il 14,4% di isoleucina. Gli eccipienti utilizzati per la preparazione includono saccarosio, pectina, maltodestrina, acqua, aromi e coloranti. Sono stati preparati sei tipi di formulazioni con un diverso sapore e colorazione.

Le stampe cilindriche 3D sono state preparate utilizzando una stampante 3D appositamente adattata. La fabbricazione delle stampe includeva il caricamento di siringhe con una miscela di eccipienti e isoleucina, in seguito riscaldate a 70°C nella stampante per raggiungere una viscosità adatta per la fabbricazione delle stampe mediante estrusione. Il modello computerizzato 3D utilizzato per stampare le formulazioni è stato progettato con Autodesk 123D Design (Autodesk). Il citato programma di progettazione assistita da computer è stato utilizzato per progettare i modelli 3D con 4 dosi di isoleucina differenti; 50 mg (8,2 mm di diametro × 4,1 mm di altezza); 100 mg (10,8 mm di diametro × 5,4 mm di altezza); 150 mg (12,5 mm di diametro × 6,25 mm di altezza); 200 mg (13,9 mm di diametro × 6,95 mm di altezza). Sono state preparate 28 stampe per lotto.



Stampe masticabili in diversi gusti/colore e dosi. Dall'alto verso il basso: 50 mg, 100 mg, 150 mg e 200 mg. (Immagine tratta da <https://www.fabrx.co.uk/printlets/>)

Post-stampa, il carico di isoleucina effettivo delle stampe è stato determinato utilizzando LC-MS (Cromatografia liquida con spettrometro di massa). La separazione cromatografica è stata ottenuta utilizzando la colonna Synergi Hidro-RP 80A, 150 × 4,60 mm. La fase mobile era costituita da acqua, acetonitrile e acido formico allo 0,1%. I valori quantitativi sono stati ottenuti utilizzando l'analisi qualitativa MassHunter Workstation versione B.06.00 (analizzando le aree dei picchi cromatografici).

I profili di rilascio della printlet di isoleucina in vitro sono stati determinati utilizzando un apparato di dissoluzione USP-II (velocità della paletta 50 rpm e $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$). Le stampe sono state divise in pezzi per simulare la masticazione, poste sul fondo del recipiente e mescolate in 900 ml di acqua.

Durante il test di dissoluzione 2 ml di campioni sono stati rimossi

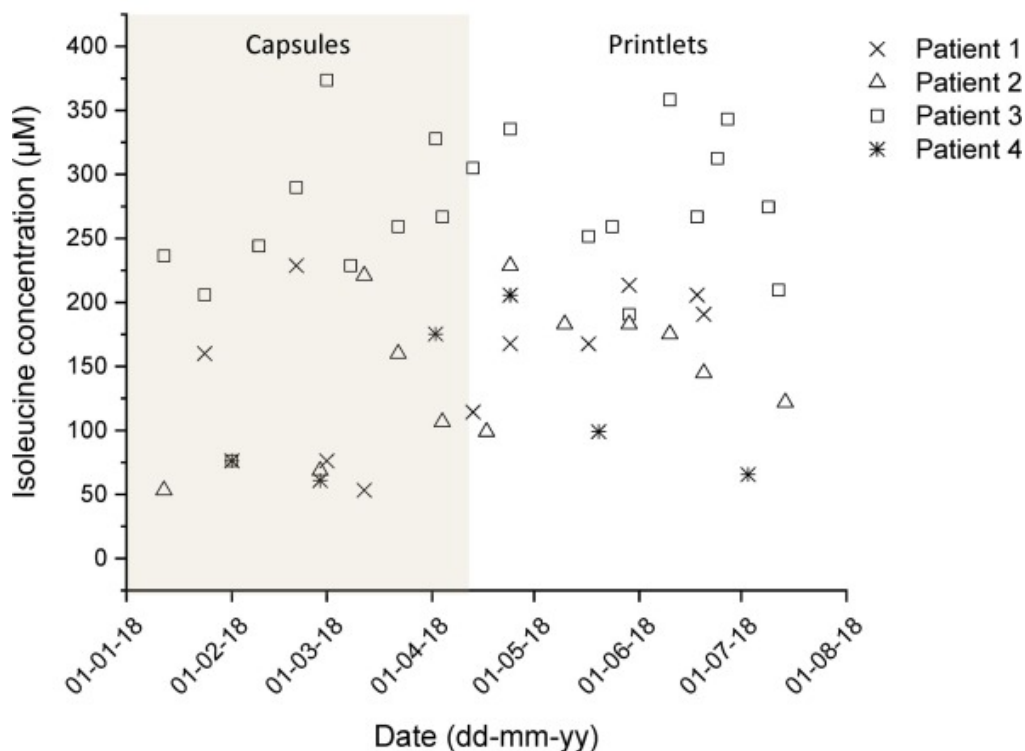
manualmente a intervalli di 5 minuti e la percentuale di rilascio di amminoacidi è stata analizzata mediante LC-MS. Per i test di stabilità e conservazione le pastiglie di isoleucina sono state pesate individualmente e conservate nei blister utilizzati nello studio. I blister sono stati mantenuti a una temperatura di 40°C con un tasso di umidità relativa al 75% per simulare i test di stabilità accelerata. Dopo 4 settimane di conservazione, alle condizioni indicate, le stampe sono state prelevate e il contenuto di isoleucina è stato analizzato utilizzando sempre la cromatografia liquida con spettrometro di massa per determinare se il caricamento medio di isoleucina delle stampe risultasse diverso dal carico teorico dopo l'elaborazione o la conservazione.

Risultati

Le stampe masticabili sono state preparate in ospedale utilizzando una stampante 3D. Sono state predisposte sei diverse formulazioni con gusti e colori diversi, prodotti secondo le specifiche. Tutte le formulazioni di isoleucina si degradavano e rilasciavano rapidamente l'amminoacido entro 5 minuti in condizioni gastrointestinali simulate. Per quanto riguarda il test di stabilità tutte le formulazioni stampate sono rimaste stabili durante la conservazione per il tempo prestabilito (un mese) in condizioni di temperatura e umidità elevate. Lo studio è stato completato sui quattro partecipanti pediatrici (3-16 anni di età) reclutati a tal fine. Tre pazienti hanno ricevuto la dose identica durante l'intera durata dello studio. Il paziente 4, invece,

necessitava di un incremento del dosaggio (da 100 mg a 150 mg) in quanto soffriva di scompenso metabolico.

I risultati dei livelli ematici di isoleucina per ciascun paziente durante lo studio sono mostrati in figura.



Risultati tratti da: Automated therapy preparation of isoleucine formulations using 3D printing for the treatment of MSUD: First single-centre, prospective, crossover study in patients. International journal of pharmaceutics, 567, 118497.

Tutti i livelli di isoleucina rilevati risultavano compresi tra 50 e 400 µM sia per i printlet che per le compresse standard. Le concentrazioni ematiche di isoleucina ottenute sono comparabili tra i due tipi di somministrazione del farmaco. Non ci sono state differenze significative tra i livelli di isoleucina del

paziente trattato con le formulazioni standard o mediante le compresse le stampate.

Discussione e conclusioni

Questo studio ha evidenziato, mediante un'analisi della letteratura sul tema, la possibilità di preparazione di formulazioni personalizzate, stampate in 3D, in ambiente ospedaliero, attraverso la dose selezionata in base ai valori di concentrazione ematica dei pazienti.

Per quanto riguarda l'approccio con le capsule tradizionali è stato evidenziato come i livelli ematici di isoleucina mostrassero variazioni più ampie di quelle misurate con l'approccio mediante stampa 3D. Una possibile spiegazione di ciò è dovuta al fatto che, sebbene le capsule siano progettate per essere ingerite attraverso l'alimentazione e/o eventualmente miscelate ai pasti, il cibo consumato possa aver influito nell'assorbimento di isoleucina e portato valori di assorbimento e biodisponibilità maggiormente variabili a livello ematico.

Diversamente la formulazione stampata in 3D è progettata per essere masticata e ingerita senza bisogno dell'introduzione di cibo o di acqua, e aumenta considerevolmente l'accettabilità del paziente. Altro aspetto positivo è che l'ingestione senza cibo può anche ridurre la variabilità dell'assorbimento dell'isoleucina. Un fattore non secondario, specie quando affrontiamo la questione in ambito pediatrico, è quello dato dalla possibilità di aromatizzare e colorare le capsule stampate in modo da rendere più piacevole e giocosa

l'assunzione del farmaco per il piccolo paziente cosa che può migliorare l'accettabilità e la compliance. È inoltre possibile preparare formulazioni evitando l'uso di eccipienti specifici che potrebbero causare reazioni allergiche ad alcuni pazienti.

Questo studio ha dimostrato la possibilità di incorporare l'isoleucina in una formulazione masticabile utilizzando la stampa 3D. La versatilità della tecnologia di stampa 3D apre la strada al suo utilizzo con altri materiali attivi e loro combinazioni. Inoltre, la stampa 3D è adatta a diversi tipi di formulazioni e non si limita alle stampe masticabili.

L'approccio alla produzione del farmaco non solo consente la produzione estemporanea di piccoli lotti di medicinali in un breve periodo di tempo, ma può anche farlo in modo estremamente personalizzato e automatizzato, così da venire incontro alle particolari esigenze che il paziente può manifestare.

L'automazione permette di tracciare l'intero processo e controllare tutte le possibili variabili evitando di conseguenza errori e garantendo standard di qualità più elevati. Questa tecnologia, quindi, potrebbe essere utilizzata per la valutazione di nuovi farmaci negli studi clinici soprattutto quando è necessario modificarne il dosaggio.

Stando ai fatti la tecnologia di stampa 3D ha dimostrato di avere successo nella somministrazione di isoleucina come trattamento per MSUD. La stampa 3D dovrebbe essere considerata un approccio veramente utile per preparare

medicinali composti in modo economico, sicuro e automatico in un ambiente ospedaliero.

In conclusione, la stampa 3D di prodotti farmaceutici può essere utilizzata per promuovere lo sviluppo di farmaci personalizzati.

CONCLUSIONI

La scienza dei biomateriali si è ormai consolidata come nuovo approccio scientifico e tecnologico basato sulla comprensione e la conoscenza approfondita delle proprietà della materia. Tale scienza opera in ambito e con approccio multidisciplinare coinvolgendo molteplici indirizzi di ricerca.

Le applicazioni di queste nuove tecnologie in medicina si sono dimostrate efficaci ed hanno già fatto registrare significativi risultati anche nel campo del rilascio controllato dei farmaci e dei relativi principi attivi. A testimonianza del forte sviluppo della ricerca e dell'industria farmaceutica vale la pena notare che i brevetti depositati nel settore sono in costante crescita. Tale tendenza suggerisce, inoltre, che anche nei prossimi anni assisteremo ad ulteriori interessanti sviluppi con importanti ricadute anche di natura economica oltre che applicative.

I polimeri sono tra le sostanze più utilizzate per il *drug delivery* in quanto possiedono, come abbiamo analizzato nel corso del presente lavoro, proprietà molto vantaggiose, come biocompatibilità, biodegradabilità e la possibilità di effettuare modificazioni e funzionalizzazioni superficiali, permettendo il controllo della farmaco-cinetica del principio attivo incorporato all'interno delle matrici polimeriche.

Tutto ciò consente un più efficiente approccio terapeutico legato a dosaggi più limitati, consentendo anche, dove possibile e necessario, la

concentrazione dei principi attivi anche in limitate aree o in organi di interesse; una conseguente maggiore efficacia terapeutica e in ultimo una maggiore personalizzazione delle cure, una minore invasività dei trattamenti, la limitazione temporale delle somministrazioni e/o la diminuzione degli interventi medici di somministrazione e/o accesso ai presidi ospedalieri o territoriali sanitari; in definitiva il raggiungimento di uno degli obiettivi primari della cura quale è il miglioramento della qualità della vita del paziente che, per quanto possibile, può mantenere uno stile di vita vicino alla normalità pur in costanza dei trattamenti terapeutici.

BIBLIOGRAFIA

REGOLAMENTO (CE) N. 1907/2006 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 18 dicembre 2006 (articolo 3, paragrafo 5),

Glossary of basic terms in polymer science (IUPAC Recommendations 1996), definition 1.13

Materiali Polimerici, macromolecole e polimeri Università degli Studi di Bergamo

M. Ward, J. Sweeney, An Introduction to the Mechanical Properties of Solid Polymers, John Wiley & Sons).

POLYMER SCIENCE AND TECHNOLOGY by Robert O. Ebewe

PRINCIPLES OF POLYMERIZATION Fourth Edition GEORGE ODIAN

College of Staten Island City University of New York Staten Island, New York

PEPPAS, Nikolaos A.; KHARE, Atul R. Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release. Advanced drug delivery reviews, 1993, 11.1-2: 1-35.

Fu, Yao, and Weiyuan John Kao. "Drug release kinetics and transport mechanisms of non-degradable and degradable polymeric delivery systems." Expert opinion on drug delivery 7.4 (2010): 429-444.

*Drug Design: Medicinal Chemistry: A Series of Monographs, Vol. 4, Volume 4
a cura di E. J. Ariëns*

*A.K. Bajpai, Sandeep K. Shukla, Smitha Bhanu, Sanjana Kankane,
"Responsive polymers in controlled drug delivery", Progress in Polymeric
Science 2008, 33, 1088-1118.*

*Dash, Suvakanta, et al. "Kinetic modeling on drug release from controlled
drug delivery systems." Acta Pol Pharm 67.3 (2010): 217-223.*

*Fung, L. K., & Saltzman, W. M. (1997). Polymeric implants for cancer
chemotherapy. Advanced drug delivery reviews, 26(2-3), 209-230.*

*Genina, N., Boetker, J. P., & Rantanen, J. (2020). 3D printing in oral drug
delivery. In Nanotechnology for Oral Drug Delivery (pp. 359-386). Academic
Press.*

Beg, S., Almalki, W. H., Malik, A., Farhan, M., Aatif, M., Alharbi, K. S., ... & Rahman, M. (2020). 3D printing for drug delivery and biomedical applications. Drug Discovery Today.

Elbadawi, M., McCoubrey, L. E., Gavins, F. K., Ong, J. J., Goyanes, A., Gaisford, S., & Basit, A. W. (2021). Disrupting 3D printing of medicines with machine learning. Trends in Pharmacological Sciences, 42(9), 745-757.

Goyanes, A., Madla, C. M., Umerji, A., Piñeiro, G. D., Montero, J. M. G., Diaz, M. J. L., ... & Basit, A. W. (2019). Automated therapy preparation of isoleucine formulations using 3D printing for the treatment of MSUD: First single-centre, prospective, crossover study in patients. International journal of pharmaceutics, 567, 118497.

Patel, H., Panchal, D. R., Patel, U., Brahmabhatt, T., & Suthar, M. (2011). "Matrix type drug delivery system: A review". J Pharm Sci Biosci Res, 1(3), 143-51.