

ABSTRACT

Il progetto di dottorato intitolato "Sviluppo di approcci tecnologici basati su fluidi supercritici per la produzione di sistemi polimerici micro-nano-particolati per la guarigione delle ferite" ha lo scopo di sviluppare nuove formulazioni per la somministrazione topica alle ferite utilizzando tecnologie innovative, economiche ed ecocompatibili basate sull'uso di CO₂ supercritico (sc-CO₂): atomizzazione supercritica assistita (SAA) ed estrazione assistita supercritica (SAE) in tandem con prilling. L'obiettivo specifico del progetto era la progettazione e lo sviluppo di formulazioni di gelificazione "in-situ" sotto forma di polveri o aerogel usando polimeri a base di polisaccaridi come vettori per i farmaci incapsulati, per la loro biocompatibilità, biodegradabilità, basso costo e proprietà curative. L'ottimizzazione dei parametri di processo è stata implementata per ottenere particelle submicrometriche o sfere aerogel con le proprietà desiderate. La distribuzione dimensionale, le proprietà strutturali, la capacità di captazione del fluido e i profili controllati di rilascio del farmaco dalle formulazioni ottimizzate sono stati studiati per valutare la qualità dei diversi dispositivi di guarigione delle ferite.

Durante il primo anno è stata studiata l'atomizzazione supercritica assistita (SAA). SAA è stata applicata per la produzione di polveri secche "in situ" caricate con doxiciclina utilizzata come farmaco antimicrobico a causa della sua attività di inibizione nei confronti della matrice metalloprotease-2 (MMP-2) e metalloprotease-9 (MMP-9) che potrebbero migliorare il processo di guarigione. L'alginato ad alto contenuto mannuronico, la pectina amidata a basso grado metossilico ed il chitosano a basso peso molecolare, in combinazioni diverse, sono stati usati come eccipienti. L'ottimizzazione del processo ha portato ad elevate rese di processo (fino all'89,0%) e le polveri ottenute hanno mostrato buone caratteristiche tecnologiche poiché erano in grado di gelificare completamente in tre minuti quando erano a contatto con il fluido di ferita simulato. Inoltre, le polveri erano in grado di prolungare il rilascio della doxiciclina fino a 21 ore dopo un rilascio veloce durante le prime due ore ("effetto burst").

Il secondo anno è stato incentrato sullo sviluppo e sulla caratterizzazione delle formulazioni di aerogel, sotto forma di beads o capsule, ottenuti mediante la tecnica di prilling in tandem con l'estrazione antisolvente supercritica (SAE). L'alginato ad alto contenuto mannuronico è stato usato come vettore per queste formulazioni. Le beads di

gel di alginato sono state prodotte mediante prilling utilizzando soluzioni di cloruro di calcio acquoso o etanoliche come bagno di gelificazione producendo così idrogel o alcogel in una distribuzione dimensionale molto ristretta (circa $2,4 \text{ mm} \pm 6,0\%$). In seguito sono stati sottoposti a diversi processi di essiccazione mediante CO_2 supercritico per la produzione di aerogel sotto forma di sfere. Gli aerogel risultanti hanno mostrato porosità (98,4-99,8%) e aree superficiali (271,0-537,3%) molto elevate per i diversi processi di essiccazione sc-CO_2 . Inoltre, è stata studiata l'influenza del peso molecolare di alginato sulle proprietà degli aerogel, determinando il grado di shrinkage e la porosità degli aerogel. Inoltre, gli idrogel e gli alcogel sono stati sottoposti anche a liofilizzazione ed essiccazione in estufa allo scopo di effettuare un confronto in termini di proprietà strutturali. Diversamente, la produzione di capsule di aerogel con controllo dello spessore del guscio è stata progettata con lo scopo di aumentare l'assorbimento degli essudati quando le sfere gelificano a contatto con le ferite. A tale scopo, le microparticelle di gel core-shell sono state prodotte mediante l'utilizzo del prilling in configurazione coassiale attraverso lo sviluppo di una nuova metodologia di gelificazione inversa ottimizzata da strumenti d'intelligenza artificiale (reti neurali artificiali e logica neuro diffusa in combinazione con algoritmi genetici). Le microparticelle core-shell ottenute erano formate da una fase di alginato idrofilo come lo strato esterno e una fase idrofoba (emulsione acqua-in-olio) come l'interno delle particelle; tale nucleo è stato in seguito rimosso mediante essiccazione con CO_2 supercritico producendo aerogel di alginato con una cavità interna vuota.

Il terzo anno è stato incentrato sullo sviluppo e la caratterizzazione di capsule di aerogel caricate con farmaci attraverso l'estrazione antisolvente supercritica (SAE) in tandem con prilling. Le microparticelle caricate di farmaci sono state prodotte dalla nuova gelificazione inversa in precedenza citata attraverso prilling in configurazione coassiale utilizzando il ketoprofene lisinato, come farmaco modello, e l'alginato come eccipiente polimerico. Le capsule di aerogel con uno strato di guscio di alginato sottile e una cavità interna cava, in cui era presente il ketoprofene, venivano prodotte dopo l'essiccazione supercritica delle microparticelle core-shell. Le capsule di aerogel hanno mostrato buone proprietà strutturali in termini di porosità (fino al 93,1%) e di area superficiale, essendo così formulazioni promettenti per un elevato assorbimento di fluidi (circa il 500% del peso dell'aerogel) dalle ferite in pochi secondi.

I processi di essiccazione supercritica e la caratterizzazione delle proprietà strutturali degli aerogel sono stati eseguiti durante un periodo di 7 mesi presso l'Università di Santiago de Compostela (Spagna).

Quindi, queste nuove tecnologie, che utilizzano i polimeri sopra menzionati, sono tecnologie promettenti per lo sviluppo di una nuova generazione non costosa di formulazioni di medicazione con particelle di piccole dimensioni (polveri gelificanti "in-situ") o grandi particelle per essere maneggiate facilmente (aerogel) entrambi con aree superficiali elevate che li rendono in grado di assorbire elevate quantità di essudato dalle ferite mantenendo allo stesso tempo l'ambiente di umidità nel letto della ferita agendo come medicazioni non traumatiche.