



**Corso di dottorato in INGEGNERIA INDUSTRIALE,  
curriculum: Ingegneria chimica – XXXIII ciclo**

**Dottoranda: Paola Franco**

**Relatore di tesi: Prof. Iolanda De Marco**

**Scientific Committee: Prof. Roberta Campardelli; Eng. Valentina Prosapio, PhD**

**Coordinatore del corso di dottorato: Prof. Francesco Donsì**

*“Production of polymer/active compound composites by supercritical CO<sub>2</sub> assisted processes”*

**Abstract della tesi di dottorato**

Nel tempo, si è assistito ad un crescente interesse verso la produzione di sistemi compositi innovativi polimero/composto attivo, in risposta alle principali problematiche presenti ancora oggi in campo farmaceutico. Oggigiorno, si utilizzano *carrier* polimerici per la preparazione di sistemi compositi con diversi scopi, come proteggere/stabilizzare un composto attivo o mascherarne il sapore e l'odore sgradevole. Tuttavia, la principale sfida è ancora quella di controllare la velocità di rilascio del principio attivo tramite forme farmaceutiche innovative, superando così i principali svantaggi associati all'uso di formulazioni convenzionali. Difatti, il farmaco è spesso rilasciato in maniera incontrollata da tali forme tradizionali, talvolta al di fuori del *range* terapeutico. Di conseguenza, sono necessari elevati dosaggi e ripetute somministrazioni di farmaco, che comportano numerosi effetti collaterali, talvolta anche gravi, sulla salute del paziente. Diverse tipologie di formulazioni possono essere sviluppate come “*drug delivery systems*”, ad esempio granulati, compresse orali o cerotti topici. Tuttavia, le tecnologie generalmente impiegate per produrre sistemi compositi presentano alcuni inconvenienti, come la possibile degradazione del composto attivo a causa di elevate temperature di processo o post-trattamenti necessari per rimuovere i solventi organici utilizzati. Inoltre, i residui di tali solventi sono spesso non trascurabili nel prodotto finale. Le tecnologie basate sull'uso di anidride carbonica supercritica (scCO<sub>2</sub>) sono considerate una valida alternativa per ovviare ai limiti riscontrati nell'utilizzo di processi convenzionali.

Nella presente tesi di dottorato, sono state proposte due tecniche differenti assistite da scCO<sub>2</sub>, al fine di produrre diversi sistemi compositi polimero/composto attivo.

- la tecnica SAS (*Supercritical AntiSolvent*), per produrre polveri composite aventi morfologia microparticellare;
- l'impregnazione supercritica, per produrre compresse orali o cerotti topici.

Lo scopo principale è quello di accelerare o rallentare la velocità di dissoluzione del composto attivo contenuto nei sistemi compositi, in base all'effetto terapeutico desiderato per una patologia specifica. In questo modo, è possibile ridurre i dosaggi o la frequenza di somministrazione del farmaco, e di conseguenza gli effetti collaterali, migliorando la *compliance* del paziente. A tal fine, sono stati studiati diversi sistemi polimero/composto attivo. Sia nel caso della produzione di microsfele mediante tecnica SAS che l'impregnazione di farmaci in supporti polimerici, è importante selezionare opportunamente il carrier, in base alla cinetica di rilascio richiesta per il farmaco d'interesse. In particolare, è stata riscontrata una rapida dissoluzione del principio attivo impiegando *carrier* idrofili. Questa opzione è utile per migliorare la biodisponibilità di composti attivi poco solubili in acqua, come, ad esempio, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) prescritti per il trattamento di infiammazioni minori, o composti di origine naturale (es. i flavonoidi) con numerose proprietà benefiche per la salute. Al contrario, l'uso di polimeri idrofobi consente di prolungare il rilascio dei farmaci. Questa tipologia di carrier è adatta per farmaci molto solubili in acqua o prescritti per patologie croniche, come antibiotici, FANS, antistaminici, broncodilatatori o anticoagulanti.

Per quanto concerne la tecnica SAS, con l'ausilio dei test di dissoluzione, sono stati proposti diversi meccanismi di coprecipitazione polimero/farmaco in corrispondenza delle diverse morfologie prodotte. È stato dimostrato che la coprecipitazione SAS risulta essere effettiva solo quando si producono microsfele. Ad oggi, uno dei principali limiti della tecnica SAS è che un numero limitato di polimeri consente di avere una coprecipitazione efficace, ossia acido polilattico (PLA), acido poli-L-lattico (PLLA) e polivinilpirrolidone (PVP). Nel presente lavoro, è stata dimostrata l'efficacia di altri carrier, ovvero zeina, Eudragit L100-55 e  $\beta$ -ciclodestrina ( $\beta$ -CD), ottimizzando le condizioni di processo in modo da avere un'effettiva coprecipitazione grazie alla produzione di microparticelle composite. È stato dimostrato che, mediante tecnica SAS, è possibile ottenere sia microsfele sia complessi di inclusione *guest/host*, usando rispettivamente polimeri generici o  $\beta$ -CD come oligosaccaride. I risultati dei test di dissoluzione hanno evidenziato che la zeina e l'Eudragit L100-55 promuovono un rilascio prolungato del farmaco incorporato nella microsfera. Va anche considerato che Eudragit e zeina sono polimeri meno costosi rispetto ai polimeri a base di PLA proposti finora per ottenere particelle a rilascio prolungato mediante tecnica SAS. Al contrario, la preparazione di complessi a base di  $\beta$ -CD permette di incrementare la velocità di dissoluzione dei composti attivi. Inoltre, l'impiego di  $\beta$ -CD si è rivelato essere promettente per ridurre la quantità di carrier nelle polveri composite SAS, aspetto di fondamentale importanza da un punto di vista farmaceutico.

L'impregnazione supercritica è stata invece impiegata per produrre cerotti topici e compresse orali, incorporando i farmaci rispettivamente in film o aerogel. Nello specifico, sono state prodotte compresse orali a rilascio sia rapido sia prolungato di FANS, selezionando rispettivamente aerogel di amido di mais o aerogel di alginato di calcio. I dati sperimentali ottenuti dalle cinetiche di rilascio sono stati fittati tramite equazione di Peppas (Ritger and Peppas, 1987), per identificare i fenomeni che governano il rilascio del farmaco da aerogel, spesso controllato sia dalla diffusione dell'acqua nella matrice sia dal rilassamento della catena polimerica/*swelling*. Al fine di produrre cerotti medicati per *wound healing*, è stato proposto un unico step di "foaming del polimero + impregnazione del farmaco nella schiuma". Il rilascio del farmaco da schiume di policaprolattone (PCL) è stato notevolmente prolungato, promuovendo una rigenerazione dell'epitelio più efficace. Per la prima volta, l'impregnazione supercritica di farmaci in film polimerici è stata proposta per applicazioni farmaceutiche. Studiando i meccanismi di impregnazione dei vari farmaci nei diversi supporti, è stato dimostrato che, in genere, l'impregnazione con  $scCO_2$  è dapprima governata dalla diffusione del farmaco nel *bulk* gassoso; pertanto, il farmaco è impregnato, in primo luogo, sulla superficie esterna dell'aerogel. Successivamente, l'impregnazione è controllata dalla diffusione del farmaco nelle porosità della matrice, dunque esso è caricato anche nella superficie interna del supporto polimerico.

In conclusione, è evidente che le tecniche assistite da  $scCO_2$  sono molto versatili e promettenti per produrre diverse forme farmaceutiche che consentono di modulare il rilascio del farmaco in base all'applicazione d'interesse.