

UNIVERSITY OF SALERNO



DEPARTMENT OF INDUSTRIAL ENGINEERING

*Ph.D. Course in Industrial Engineering
Curriculum in Chemical Engineering - XXXV Cycle*

DESIGN OF MONOAXIAL AND COAXIAL ELECTROSPUN MEMBRANES FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS

Supervisor

Prof. Liberata Guadagno

Ph.D. student

Raffaele Longo

Scientific Referees

Prof. Patrizia Lamberti

Prof. Giovanna Della Porta

Prof. Luigi Vertuccio

Ph.D. Course Coordinator

Prof. Francesco Donsì

ABSTRACT

According to the Institute for Health Metrics and Evaluation, cancer is a disease that each year causes above 17% of all global deaths (2017). Currently, the most used therapies are generally administrated orally or via injection. However, topical systems, differently from the traditional ones, can guarantee a way slower release of drugs in the biological environment that can be delivered directly to the zone of interest, providing less invasive treatment with fewer side effects.

In this scenario, the present Ph.D. thesis aims to develop cutting-edge nanofibrous materials obtained through the electrospinning process designed for application in the biomedical field, in particular for cancer treatment. This process allows producing innovative drug delivery systems with peculiar morphology that can well mimic the structures of the human tissue (scaffolds). For this reason, they are particularly interesting for post-surgical cancer treatments.

The present research is focused mainly on biocompatible and biodegradable polymers, to have no negative immune response by the system. Natural and synthetic biopolymer present significantly different properties, such as mechanical ones, biocompatibility, etc. Thus, the research has explored how the use of different process configurations (uniaxial electrospinning and coaxial electrospinning) affects the thermal, structural, and mechanical properties of the natural-synthetic biopolymer electrospun systems.

Two types of fillers have been loaded in the electrospun systems: nanoparticles and active molecules.

The first part of the performed research deals with the use of functionalized magnetic nanoparticles included in nanofibrous systems and the strategy of obtaining efficient dispersion of nanoparticles in polymeric nanofibers by enhancing the compatibility between the filler and the matrix. Relevant results have been obtained controlling the morphology and the thermal and mechanical properties.

Antitumoral tests have shown highly promising results against several types of skin cancers.

The second part of the activity involved two different approaches: on the one hand, the use of commercial chemotherapeutics (Dacarbazine), the drug used in the treatment of melanoma; on the other hand, the use of non-commercial complexes, ad hoc synthesized.

The nanofibrous systems loaded with synthetic antitumoral metal complexes have shown outstanding activity against some very aggressive skin cancer. The systems have been investigated to understand how the affinity between the filler and the matrix affects the location of the active substance in nanofibrous systems, determining noticeable effects on the morphology and the drug release mechanism.

Further investigations have been performed through a coaxial electrospinning process, which allows for obtaining bilayer nanofibers. The performed research highlighted that, by using a coaxial process, it is possible to control the release kinetics of the active substance. Furthermore, by selecting the chemical nature of the external and internal nature of the polymers of the coaxial nanofiber and the processing parameters appropriately, it is possible also to enhance the material's performance in terms of biocompatibility and mechanical performance. The coaxial configuration also allows for designing multistep release processes through a single biomedical device.

ABSTRACT in Italiano

Secondo l'Institute for Health Metrics and Evaluation, il cancro è una malattia che ogni anno causa oltre il 17% di tutti i decessi globali (2017). Attualmente, le terapie più utilizzate sono generalmente somministrate per via orale o tramite iniezione. Tuttavia, i sistemi topici, a differenza di quelli tradizionali, possono garantire un rilascio molto più lento di farmaci nell'ambiente biologico, dato che possono rilasciare direttamente nella zona di interesse, fornendo un trattamento meno invasivo con minori effetti collaterali.

In questo scenario, l'attuale dottorato di ricerca tesi ha l'obiettivo di sviluppare materiali nanofibrosi all'avanguardia ottenuti attraverso il processo di elettrofilatura, progettati per l'applicazione in campo biomedico, in particolare per il trattamento del cancro.

Questo processo consente di produrre sistemi innovativi di rilascio dei farmaci con morfologia peculiare che ben mimano le strutture del tessuto umano (scaffold). Per questo motivo sono particolarmente interessanti per i trattamenti oncologici post-chirurgici.

La presente ricerca è focalizzata principalmente sui polimeri biocompatibili e biodegradabili al fine di non avere una risposta immunitaria negativa da parte del sistema. Biopolimeri naturali e sintetici presentano proprietà significativamente diverse, come quelle meccaniche, la biocompatibilità, ecc. Pertanto, la ricerca ha esplorato come l'uso di diverse configurazioni di processo (elettrofilatura uniassiale ed elettrofilatura coassiale) influisce sulle proprietà termiche, strutturali e meccaniche di sistemi elettrofilati di biopolimeri sintetici-naturali.

Nei sistemi elettrofilati sono stati caricati due tipi di filler: nanoparticelle e molecole attive.

La prima parte della ricerca svolta riguarda l'uso di nanoparticelle magnetiche funzionalizzate incluse in sistemi nanofibrosi e la strategia per ottenere un'efficiente dispersione di nanoparticelle in nanofibre polimeriche migliorando la compatibilità tra il filler e la matrice. Risultati rilevanti sono stati ottenuti controllando la morfologia e le proprietà termiche e meccaniche.

I test antitumorali hanno mostrato risultati molto promettenti contro diversi tipi di tumori della pelle.

La seconda parte dell'attività ha previsto due diversi approcci: da un lato, l'utilizzo di chemioterapici commerciali (Dacarbazina), il farmaco utilizzato nella cura del melanoma; dall'altro, l'utilizzo di complessi non commerciali, sintetizzati ad hoc.

I sistemi nanofibrosi caricati con complessi metallici antitumorali sintetici hanno mostrato un'attività eccezionale contro alcuni tumori della pelle molto aggressivi. I sistemi sono stati studiati per comprendere come l'affinità tra il filler e la matrice influisca sulla localizzazione del principio attivo nei sistemi nanofibrosi, determinando effetti apprezzabili sulla morfologia e sul meccanismo di rilascio del farmaco.

Ulteriori indagini sono state condotte attraverso un processo di elettrofilatura coassiale, che consente di ottenere nanofibre a doppio strato. La ricerca svolta ha evidenziato che, utilizzando un processo coassiale, è possibile controllare la cinetica di rilascio della sostanza attiva. Inoltre, selezionando opportunamente la natura chimica dei polimeri nello strato esterno ed interno della nanofibra coassiale e i parametri di processo, è possibile anche migliorare le prestazioni del materiale in termini di biocompatibilità e prestazioni meccaniche. La configurazione coassiale consente inoltre di progettare processi di rilascio multistep attraverso un singolo dispositivo biomedico.