



XVI Congresso Nazionale AIUC – Roma 17-20 Novembre 2021

59 - Ingegneria e medicina: verso lo sviluppo di dispositivi personalizzati e più efficaci per il trattamento delle ferite croniche

Rossella Laurano⁽¹⁾ - Monica Boffito⁽¹⁾ - Valeria Chiono⁽¹⁾ - Gianluca Ciardelli⁽¹⁾

Politecnico di Torino, Dipartimento di Ingegneria Meccanica e Aerospaziale, Torino, Italia⁽¹⁾

Ingegneria e medicina: verso lo sviluppo di dispositivi personalizzati e più efficaci per il trattamento delle ferite croniche

Rossella Laurano, Monica Boffito, Valeria Chiono, Gianluca Ciardelli

Politecnico di Torino, Dipartimento di Ingegneria Meccanica e Aerospaziale, Torino, Italia

INTRODUZIONE

L'incremento dell'incidenza delle ferite croniche registrato nel mondo occidentale negli ultimi anni costituisce un impegno gravoso per il Sistema Sanitario Nazionale e un dato allarmante per la società poiché ogni anno questa patologia interessa un numero di pazienti molto elevato anche a causa del diffondersi di fattori concomitanti (diabete e obesità). Inoltre, il trattamento avanzato delle ferite croniche richiede cospicui investimenti in termini di risorse umane ed economiche al fine di garantire ai pazienti la necessaria assistenza sanitaria, ospedalizzazione e cure. Data l'entità e l'importanza del risvolto sull'economia e sulla qualità della vita dei pazienti affetti da ferite croniche, molti gruppi di ricerca pubblici e realtà imprenditoriali si sono impegnati negli anni nello studio di dispositivi multifunzionali per fornire al personale clinico strumenti sempre più performanti. Significativi avanzamenti sono stati ottenuti con lo sviluppo di medicazioni intelligenti, ovvero sistemi capaci di trattare il tessuto danneggiato tramite il rilascio localizzato di agenti terapeutici e, contemporaneamente, ricreare il microambiente adatto a favorirne la rigenerazione. Tuttavia, nonostante gli sforzi volti all'ingegnerizzazione di *wound dressings* attivamente partecipi al processo di guarigione dell'ulcera, non è stato ancora possibile identificare una formulazione ideale a causa delle difficoltà riscontrate nell'adattare dispositivi commerciali alle necessità del singolo paziente. In particolare, i principali limiti consistono nell'impossibilità di controllare le cinetiche di rilascio del contenuto terapeutico e di adattare i formati standard dei *wound dressings* commerciali alla morfologia altamente irregolare del letto della ferita. In questo scenario, combinando gli avanzamenti nell'ambito dell'*imaging* diagnostico e dello sviluppo e processo di biomateriali, questo lavoro si pone l'obiettivo di oltrepassare questi ostacoli mediante lo sviluppo di un *patch* a misura di paziente sia in termini di morfologia sia di contenuto terapeutico.



MATERIALI E METODI

Il *patch* oggetto di questo lavoro è stato pensato come un sistema multistrato ottenuto tramite tecniche di prototipazione rapida mediante la deposizione di strati successivi di due diversi inchiostri a base di idrogeli multi-funzionali (Figura 1). In particolare, gli strati più a contatto con il letto della ferita sono a base di un idrogelo (Gel A) responsivo a variazioni di temperatura e pH e capace di incapsulare agenti terapeutici e rilasciarli in funzione dell'alcalinità dell'essudato; gli strati più esterni sono a base di un idrogelo (Gel B) responsivo a variazioni di temperatura e luce visibile e caratterizzato da migliori proprietà meccaniche in grado di assicurare una copertura della ferita prolungata nel tempo. Entrambi gli idrogeli sono stati ottenuti da soluzioni acquose di polimeri di sintesi, i poliuretani, ingegnerizzati *ad hoc* per rispondere a stimoli derivanti dall'ambiente esterno (temperatura, pH alcalino e luce visibile).

I due inchiostri sono stati caratterizzati *in vitro* in condizioni simil-fisiologiche al fine di valutare la capacità di: (i) incapsulare farmaci di natura idrofobica e idrofila, ioni terapeutici e biomolecole e rilasciarli con cinetiche sostenute nel tempo; (ii) controllare il meccanismo di rilascio del contenuto terapeutico in funzione del pH dell'ambiente esterno; (iii) essere processati mediante tecniche di prototipazione rapida (bioprinting) secondo geometrie diverse, assicurando il mantenimento della forma nel tempo e preservando la funzionalità dell'agente incapsulato da fenomeni di degradazione indotti dal processo di fabbricazione. Inoltre, è stata valutata: (i) la biocompatibilità degli idrogeli in accordo alla normativa ISO 10993, (ii) la capacità di supportare la proliferazione di fibroblasti murini, e (iii) l'attività antimicrobica contro batteri *Gram-positivi*, *Gram-negativi* e funghi.

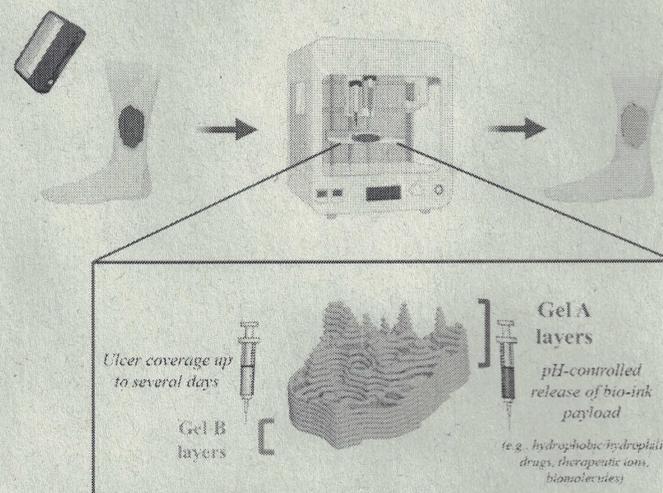


Figura 1. Schema

tecnologia proposta. Sviluppo di un rivestimento a misura di paziente tramite la scansione del letto della ferita per l'acquisizione della morfologia dell'ulcera e la fabbricazione strato per strato di un cerotto riempitivo perfetto della cavità. Ingegnerizzazione degli inchiostri per conferire sensibilità a stimoli esterni al

rappresentativo della



fine di controllare il meccanismo di rilascio degli agenti terapeutici in funzione di parametri clinici (alcalinità dell'essudato).

RISULTATI E DISCUSSIONE

Lo sviluppo di polimeri responsivi a stimoli provenienti dall'ambiente esterno (temperatura, pH alcalino e luce visibile) è stato ottenuto sfruttando l'elevata versatilità della chimica dei poliuretani, che consente la sintesi di polimeri con le caratteristiche desiderate selezionando propriamente le molecole reagenti. Inoltre, i poliuretani sintetizzati, quando solubilizzati in soluzioni acquose, danno origine a sistemi gelificanti caratterizzati da una struttura micellare. Gli idrogeli micellari poliuretanicici sono stati quindi studiati dapprima come sistemi di rilascio altamente versatili. In particolare, è stato dimostrato che l'organizzazione micellare consente l'incapsulamento di elevate concentrazioni (fino a 20 mg/mL) di farmaci di natura idrofobica (ad esempio, l'ibuprofene) nel cuore delle micelle e idrofilica (ad esempio l'ibuprofene salificato) negli spazi interstiziali tra le micelle. Inoltre, tale arrangiamento si traduce in cinetiche di rilascio differenti, con quantità rilasciate di ibuprofene statisticamente superiori rispetto all'ibuprofene salificato fino a 14 giorni di osservazione [1]. Successivamente, gli idrogeli sono stati studiati anche come sistemi per il rilascio localizzato di ioni rame, sia come unico agente terapeutico [2] sia in combinazione con l'ibuprofene [3], e di albumina da siero bovino come proteina modello, osservando in tutte le condizioni un rilascio prolungato e sostenuto nel tempo. Infine, è stata provata la capacità degli idrogeli di rilasciare il contenuto terapeutico in funzione dell'alcalinità dei fluidi posti a contatto [4]. Questi studi hanno consentito, quindi, di dimostrare: (i) la versatilità degli idrogeli poliuretanicici come sistemi per il rilascio localizzato di agenti terapeutici di diversa natura; (ii) la capacità di controllarne le cinetiche di rilascio in funzione delle esigenze cliniche del singolo paziente; (iii) la possibilità di personalizzare il contenuto terapeutico anche in termini di quantità da rilasciare. Inoltre, gli idrogeli contenenti il farmaco sono stati studiati anche come inchiostri per la fabbricazione di un *patch* a misura di paziente tramite la stampa 3D del riempitivo dell'ulcera. A tale scopo è stata dimostrata la capacità dell'idrogelo di poter essere estruso secondo geometrie caratterizzate da una complessità differente, di mantenere la forma conferita tramite la stampa 3D e di rilasciare il farmaco incapsulato in funzione del pH, dimostrando quindi di poter fabbricare *wound dressings* a misura di paziente. Infine, gli idrogeli hanno mostrato un'elevata biocompatibilità (vitalità cellulare pari al $92,8\% \pm 4,2\%$ rispetto al controllo), la capacità di supportare la proliferazione di fibroblasti murini valutata mediante *scratch test* e una buona attività antimicrobica intrinseca verso *S. aureus*, *E. coli* e *C. Albicans*.

CONCLUSIONI

In questo studio le necessità derivanti dal settore della medicina personalizzata e le conoscenze acquisite nell'ambito dello sviluppo di biomateriali, della loro fabbricazione tramite tecniche avanzate e dell'*imaging*



sono state combinate al fine di sviluppare un *patch* a misura di paziente capace di superare i limiti dei *wound dressings* commerciali e offrire ai professionisti sanitari dispositivi innovativi in grado di contribuire efficacemente al processo di rigenerazione delle ferite croniche. In particolare, il *patch* proposto può essere adattato alle esigenze cliniche del singolo paziente in termini di: tipo di contenuto terapeutico, quantità di contenuto terapeutico, cinetiche di rilascio e morfologia della ferita.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Laurano, R. and Boffito, M. Thermosensitive polyurethane-based hydrogels as vehicles to deliver drugs with different wettability. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 8, 708, doi:10.3389/fbioe.2020.00708
- [2] Pontremoli, C.; Boffito, M.; Fiorilli, S.; Laurano, R.; Torchio, A.; Bari, A.; Tonda-Turo, C.; Ciardelli, G. and Vitale-Brovarone, C. (2018) Hybrid injectable platforms for the *in situ* delivery of therapeutic ions from mesoporous glasses. *Chem. Eng. J.* 340, 103-113, doi.org/10.1016/j.cej.2018.01.073.
- [3] Boffito, M.; Pontremoli, C.; Fiorilli, S.; Laurano, R.; Ciardelli, G. and Vitale-Brovarone, C. (2019) Injectable thermosensitive formulation based on polyurethane hydrogel/mesoporous glasses for sustained co-delivery of functional ions and drugs. *Pharmaceutics* 11, 501-521, doi:10.3390/pharmaceutics11100501
- [4] Laurano, R.; Boffito, M.; Abrami, M.; Grassi, M.; Zoso, A.; Chiono, V. and Ciardelli, G. (2021) Dual stimuli-responsive polyurethane-based hydrogels as smart drug delivery carriers for the advanced treatment of chronic skin wounds. *Bioactive Materials*, doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.01.003 (*In press*)