

LA MEDICINA PERSONALIZZATA COME STRUMENTO PER MIGLIORARE L'EFFICACIA DEI TRATTAMENTI: INGEGNERIZZAZIONE DI UN WOUND DRESSING A MISURA DI PAZIENTE

Rossella Laurano, Monica Boffito, Gianluca Ciardelli

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

INTRODUZIONE

Data la costante e progressiva crescita in tutto il mondo dell'incidenza annua di pazienti affetti da ulcere cutanee croniche, questa patologia rappresenta oggi un gravoso impegno non solo di carattere sanitario, ma anche socio-economico. Infatti, il trattamento di pazienti affetti da ulcere croniche richiede un grande sforzo sia da parte del Sistema Sanitario, in termini di gestione del paziente e delle risorse economiche disponibili, sia da parte della società che si trova a dover far fronte ad una ridotta forza lavoro anche per lunghi periodi a causa di prolungate ospedalizzazioni. In questo scenario, sulla spinta anche degli avanzamenti nel campo dell'imaging, dell'elettronica miniaturizzata e delle scienze dei materiali, numerose realtà chimico-farmaceutiche hanno costantemente lavorato negli anni allo sviluppo di *wound dressing* sempre più avanzati per il trattamento delle ulcere cutanee. Numerosi sono infatti i dispositivi presenti sul mercato che differiscono per composizione, principio attivo e formato. Nonostante ciò, attualmente non è stato ancora possibile individuare un *wound dressing* che possa essere considerato *gold standard*. La causa principale comune a tutti i prodotti disponibili risiede nella mancanza di personalizzazione e nella necessità, quindi, di adattare tali dispositivi commerciali alle esigenze di ciascuna ulcera che per loro natura risultano essere uniche per origine, morfologia ed evoluzione.

In questo contesto, il lavoro presentato si pone l'obiettivo di oltrepassare questo limite mediante lo sviluppo di un *patch* a misura di paziente completamente personalizzabile sia in termini di morfologia sia di contenuto terapeutico con lo scopo ultimo di promuovere il passaggio da un approccio "*one-fits-all*" alla medicina personalizzata.

MATERIALI E METODI

Il *patch* oggetto di questo lavoro è stato ottenuto mediante lo sviluppo di un biomateriale ingegnerizzato *ad hoc* per soddisfare specifici requisiti tecnici (sensibilità a stimoli esterni e processabilità mediante tecniche di prototipazione rapida) e necessità funzionali (sistema di rilascio di farmaco versatile ed intelligente). In particolare, la chimica dei poliuretani è stata sfruttata per la sintesi di un polimero anfifilico, mentre tecniche di funzionalizzazione di biomateriali eco-sostenibili (trattamento al plasma e chimica delle carbodiimmidi) sono state selezionate per introdurre lungo le catene polimeriche gruppi funzionali sensibili a stimoli esterni, quali l'ambiente alcalino e l'esposizione alla luce UV/Visibile. Il polimero così ottenuto è stato solubilizzato in soluzioni acquose (soluzione fisiologica, terreno di coltura) e studiato come sistema gelificante per il rilascio controllato di farmaco. Gli agenti terapeutici considerati sono farmaci di natura idrofobica, idrofilica, ioni terapeutici, biomolecole e polifenoli. Particolare attenzione è stata posta nello studio del meccanismo di rilascio in risposta ad uno stimolo proveniente dal letto della ferita e nell'efficacia di principi attivi di origine naturale promuovendo la valorizzazione di prodotti di scarto nell'ottica di un'economia circolare.

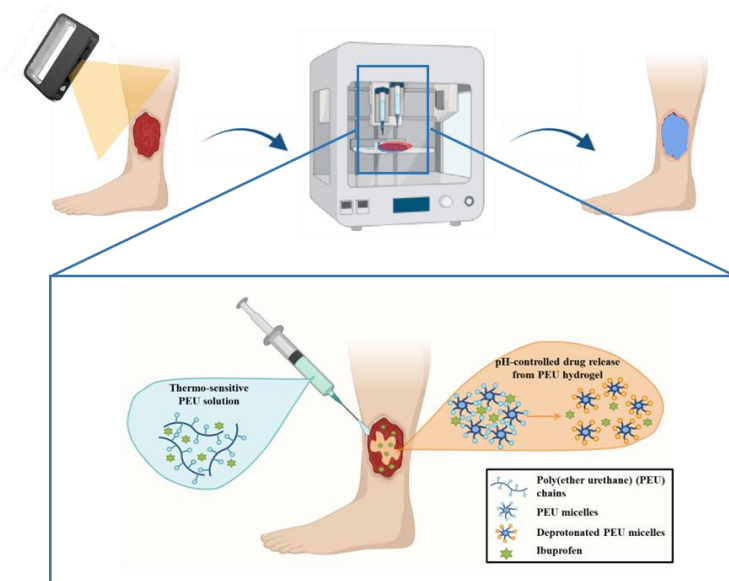


Figura 1. Schema rappresentativo della tecnologia proposta. Sviluppo di un *wound dressing* a misura di paziente tramite la scansione del letto della ferita per l'acquisizione della morfologia dell'ulcera e la fabbricazione strato per strato di un cerotto riempitivo perfetto della cavità. Ingegnerizzazione dell'idrogelo con proprietà idonee per poter essere processato tramite tecniche di prototipazione rapida e per poter essere utilizzato come sistema di rilascio di farmaco versatile ed intelligente, ovvero capace di incapsulare l'agente terapeutico sfruttando l'arrangiamento delle catene polimeriche in strutture micellari e di rilasciarlo in risposta al livello di alcalinità dell'essudato prodotto nel letto della ferita.

RISULTATI E DISCUSSIONE

L'ingegnerizzazione di un *patch* sviluppato *ad hoc* per ogni singolo paziente e capace di adattarsi alle esigenze cliniche di ogni singola ulcera è stata condotta combinando efficacemente conoscenze derivanti da diversi settori, dallo sviluppo di biomateriali all'ingegneria. In particolare, la versatilità della chimica dei poliuretani ha consentito la sintesi di un polimero anfifilico capace di dare origine a soluzioni gelificanti in risposta a variazioni della temperatura esterna e di raggiungere lo stato gel a temperatura fisiologica [1]. Inoltre, la funzionalizzazione mediante chimiche verdi ha consentito l'esposizione di gruppi funzionali sensibili a variazioni di pH alcalino [2] e irraggiamento con luce nello spettro del visibile (luce verde) [3]. In particolare, la sensibilità degli idrogeli ad ambienti alcalini è stata dimostrata mediante test *in vitro* ed è stata sfruttata per controllare le cinetiche di rilascio dell'agente terapeutico incapsulato in risposta a fluidi alcalini (mimando l'alcalinità dell'essudato delle ferite infette) [4]. I risultati hanno dimostrato l'effettiva capacità del sistema sviluppato di controllare finemente le cinetiche di rilascio per valori di pH variabili tra 8.0 e 11.0. Inoltre, il sistema ingegnerizzato ha consentito l'incapsulamento di farmaci di natura idrofobica (Ibuprofene) e idrofilica (Ibuprofene salificato) fino a concentrazioni pari a 20 mg/mL ed il successivo rilascio con cinetiche dipendenti dalla loro idrofilicità [5]; di biomolecole ad elevato peso molecolare (albumina da siero bovino e lattoferrina) [6]; ioni terapeutici come unico agente o in combinazione con altri farmaci [7] e di molecole antiossidanti (acido gallico). Questi studi hanno consentito di dimostrare (i) la versatilità del sistema in quanto sistema di rilascio di farmaco; (ii) la possibilità di personalizzazione del contenuto terapeutico in funzione delle necessità cliniche, e (iii) un'azione protettiva dalle condizioni severe delle ulcere croniche nei confronti dell'agente terapeutico incapsulato fino al momento del rilascio *in situ*. Inoltre, tale sistema si è dimostrato anche facilmente processabile come sistema iniettabile o come inchiostro per la fabbricazione di cerotti a geometria definita. Infine, gli idrogeli hanno dimostrato una buona biocompatibilità valutata *in vitro* in accordo alla normativa ISO 10993:5 e la capacità di preservare le funzionalità dell'agente terapeutico rilasciato direttamente nel letto della ferita valutata tramite colture 2D e su modelli 3D *in vitro* di ulcere cutanee.

CONCLUSIONI

Questo studio vuole essere un esempio di approccio promettente che può essere implementato per colmare la mancanza di *wound dressing* personalizzabili e a misura di paziente in grado di trattare più efficacemente le ulcere croniche. In particolare, l'approccio proposto è il risultato della combinazione di conoscenze acquisite nell'ambito dello sviluppo di biomateriali, della loro fabbricazione tramite tecniche avanzate e dell'imaging, ponendo particolare attenzione all'utilizzo di metodologie per lo sviluppo e validazione del dispositivo e alla selezione di agenti terapeutici considerati sostenibili da un punto di vista ambientale, economico ed etico.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Laurano, R.; Abrami, M.; Grassi, M.; Ciardelli, G.; Boffito, M. and Chiono, V. (2020) Using Poloxamer® 407 as building block of amphiphilic poly(ether urethane)s: effect of its molecular weight distribution on thermo-sensitive hydrogel performances in the perspective of their biomedical applications. *Front. Mater.* 7:594515. doi: 10.3389/fmats.2020.594515
- [2] Laurano, R.; Boffito, M.; Torchio, A.; Cassino, C.; Chiono, V. and Ciardelli, G. (2019) Plasma treatment of polymer powders as an effective tool to functionalize polymers: case study application on an amphiphilic polyurethane. *Polymers*, 11, 2109; doi:10.3390/polym1112210
- [3] Laurano, R.; Boffito, M.; Cassino, C.; Midei, L.; Pappalardo, R.; Chiono, V.; Ciardelli, G. (2023) Thiol-Ene Photo-Click Hydrogels with Tunable Mechanical Properties Resulting from the Exposure of Different -Ene Moieties through a Green Chemistry. *Materials*, 16, 2024. <https://doi.org/10.3390/ma16052024>
- [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
- [5] 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
- [6] Laurano, R.; Chiono, V.; Ceresa, C.; Fracchia, L.; Zoso, A.; Ciardelli, G. and Boffito, M. (2021) Custom-design of intrinsically antimicrobial polyurethane hydrogels as multifunctional injectable delivery systems for mini-invasive wound treatment. *Engineered Regen.* 2, 263-278, doi.org/10.1016/j.engreg.2021.12.001
- [7] 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

RINGRAZIAMENTI

Rossella Laurano ringrazia PON "Ricerca e Innovazione" DM1062/2021 per aver supportato economicamente queste attività di ricerca.