



SERENA BERTONI

Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie
Università di Bologna
serena.bertoni4@unibo.it

NANO-IN-MICRO COMPOSITO “INTELLIGENTE” PER IL TRATTAMENTO DELL’IBD

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) colpiscono un numero sempre maggiore di persone. Con lo scopo di superare i limiti delle terapie convenzionali, la scienza del drug delivery, la nanotecnologia e la chimica dei materiali si uniscono per mettere a punto una nuova formulazione nano-in-micro. Questo sistema “intelligente” è in grado di trasportare e rilasciare in maniera selettiva la molecola attiva nei tessuti infiammati riducendo l’assorbimento sistemico.

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (in inglese “IBD”, *inflammatory bowel disease*) sono patologie con andamento cronico recidivante caratterizzate dall’alternarsi di fasi di remissione e fasi di riacutizzazione in cui compaiono vari sintomi (diarrea, febbre, dimagrimento, profonda stanchezza). Con il passare del tempo, il paziente sviluppa un danno intestinale progressivo che rappresenta uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di carcinoma del colon e del retto. Si stima che oltre 6 milioni di persone nel mondo siano colpite da IBD, e dati recenti dimostrano un continuo aumento in Italia e nei Paesi industrializzati [1]. Le attuali terapie per l’IBD prevedono la somministrazione orale di farmaci come mesalazina, cortisonici, immunosoppressori, alcuni antibiotici. Tuttavia, il limite principale di questi farmaci consiste nella mancanza di selettività tra tessuti sani ed infiammati; infatti, l’azione farmacologica non è specifica e le molecole attive raggiungono tutte le zone dell’intestino (sia quelle colpite dalla malattia, infiammate, che quelle sane) con scarsa efficienza terapeutica. Inoltre, l’utilizzo a dosi elevate e per lunghi periodi di questi farmaci, nonché il loro assorbimento a livello sistemico, determina in molti

casi l’insorgenza di effetti collaterali severi. Tutto ciò sottolinea la necessità di sviluppare nuove strategie per migliorare l’efficacia terapeutica nel trattamento dell’IBD.

Un passo avanti in questa direzione arriva dalla ricerca pubblicata su *Advanced Functional Materials* [2] (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/adfm.201806175>), premiata dal Gruppo Giovani della SCI con una menzione di merito del Premio Primo Levi 2018. Lo studio è il risultato di una collaborazione tra il gruppo di tecnologia farmaceutica dell’Università di Bologna guidato dalle Prof.sse Passerini ed Albertini e quello di nanotecnologia dell’Università di Helsinki coordinato dal Prof. Hélder A. Santos.

Lo scopo del progetto è stato quello di proporre un nuovo sistema per il rilascio di farmaci o *drug delivery system* per l’IBD che possa essere assunto per via orale, in grado di rilasciare il principio attivo esclusivamente nelle zone infiammate e limitando il più possibile l’assorbimento sistemico. È possibile ottenere questa selettività attraverso l’utilizzo *stimuli-responsive materials*, materiali che, grazie alla loro struttura chimica, sono in grado di rispondere agli stimoli esterni (come ad esempio

Nell’ambito del Premio Primo Levi 2018, assegnato ad un Socio Giovane SCI, autore di una ricerca originale e di ampio interesse per le scienze chimiche, pubblicata su una rivista scientifica internazionale nel periodo 1° gennaio - 31 dicembre 2018, il Direttivo del Gruppo Giovani ha assegnato una menzione di merito al Dott.ssa Serena Bertoni (Divisione di Tecnologia Farmaceutica), autrice del lavoro “pH and reactive oxygen species-sequential responsive nano-in-micro composite for targeted therapy of inflammatory bowel disease”, pubblicato su *Advanced Functional Materials*, 2018, **28**, art. no. 1806175 e condotto presso l’Alma Mater Studiorum - Università di Bologna.

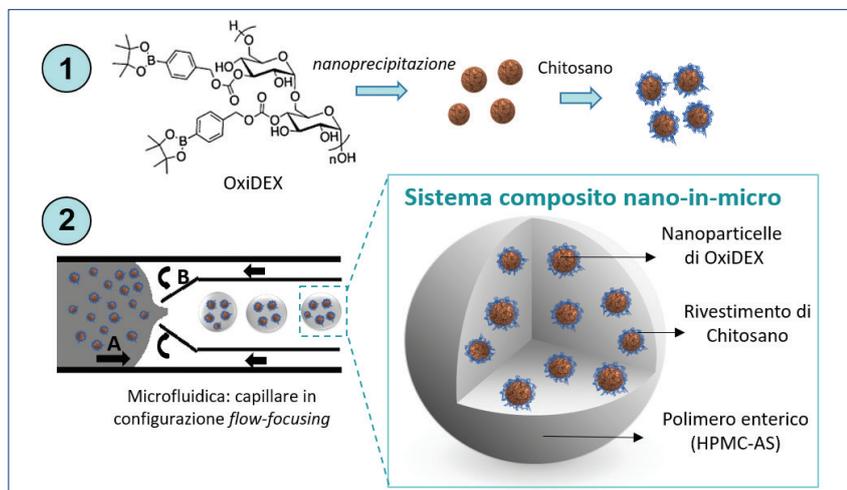


Fig. 1 - La produzione del sistema composito nano-in-micro: nella prima parte, le nanoparticelle a base di OxiDEX sono state preparate per nanoprecipitazione e sono state rivestite con chitosano. Nella seconda parte, le nanoparticelle sono state incapsulate nel polimero enterico mediante microfluidica. Immagine adattata da [2]

un certo pH o alla presenza di determinate specie chimiche). Nel caso specifico dell'IBD, un'interessante strategia consiste nel progettare un materiale sensibile all'elevata concentrazione di specie ossidanti dell'ossigeno (ROS), una caratteristica peculiare del tessuto infiammato interessato dalla patologia [3].

Il destrano, un polimero biocompatibile di origine naturale, è stato modificato introducendo un gruppo fenil-boronico attraverso formazione di un legame estereo. Il polimero modificato, chiamato OxiDEX [4], viene degradato selettivamente in presenza di perossido d'idrogeno (uno dei principali ROS), portando alla formazione del destrano di partenza e altri prodotti solubili in acqua. Mediante il metodo della nanoprecipitazione, OxiDEX è stato utilizzato per produrre nanoparticelle polimeriche (Fig. 1), che sono poi state caricate con un farmaco modello. Grazie alle loro proprietà ROS-responsive, le nanoparticelle prodotte possono quindi degradarsi in presenza di concentrazioni anche molto basse di ROS, paragonabili a quelle realmente presenti nelle zone infiammate, permettendo il rilascio del farmaco. Inoltre, le nanoparticelle sono state ricoperte con chitosano per renderle mucoadesive ed aumentare così il tempo di residenza a livello della mucosa intestinale.

La possibilità di formulare nanocarriers in grado di trasportare e rilasciare in maniera "controlla-

ta" una molecola biologicamente attiva esclusivamente a livello del sito bersaglio è, fin dalla sua origine, l'obiettivo della nanomedicina, quella scienza basata sull'utilizzo di nanomateriali per il trattamento e la diagnosi di vari tipi di malattie [5]. D'altra parte, negli ultimi trent'anni, i vantaggi dei nanomateriali hanno portato ad un'evoluzione senza precedenti di questo settore nell'ambito del *drug delivery*. Nonostante il loro grande potenziale terapeutico, sono però ancora numerose le difficoltà nell'impiego della nanomedicina a livello clinico. Un aspetto che forse molti studi pongono in secondo piano riguarda la messa a punto di

forme farmaceutiche adatte all'effettiva somministrazione al paziente.

Consapevoli di questa limitazione, lo studio propone una strategia di incapsulazione delle nanoparticelle in un polimero enterico, per ottenere così un sistema composito detto *nano-in micro*, schematizzato in Fig. 1. Questo sistema presenta due vantaggi principali: rispetto ad una formulazione di dimensioni nanometriche, le microparticelle sono una forma farmaceutica solida più stabile (in quanto permette di ovviare a problemi di aggregazione frequenti nel caso di sospensioni liquide di nanoparticelle) e facilmente trasformabile in una formulazione adatta ad essere somministrata al paziente per via orale, ad esempio attraverso inserimento in capsule rigide. In secondo luogo, il polimero enterico idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato (HPMC-AS) è sensibile al cambiamento di pH nel passaggio stomaco-intestino ed è quindi in grado di proteggere le nanoparticelle dall'ambiente fortemente acido dello stomaco, e liberarle poi nell'intestino, il sito d'azione.

La tecnologia impiegata per produrre il sistema *nano-in-micro* è detta microfluidica e si basa sul trasporto di piccoli volumi di liquido in canali di dimensioni micrometriche. Questa tecnica permette la formazione di microparticelle impiegando due fluidi immiscibili in grado di formare un'emulsione. Come si può vedere in Fig. 1, è stato utilizzato un

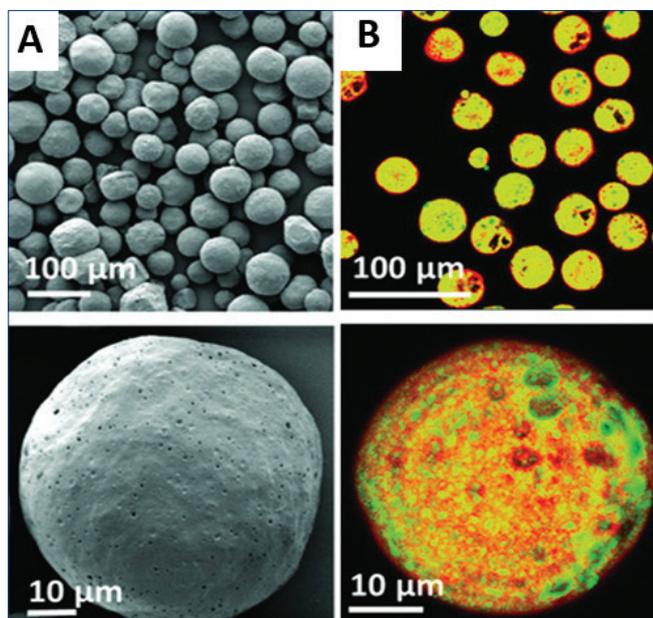


Fig. 2 - Il sistema nano-in-micro: A) immagini al microscopio elettronico a scansione e B) immagini al microscopio confocale che permettono di distinguere le nanoparticelle (marcate in verde) e il polimero enterico (colorato in rosso). Immagine adattata da [2]

chip con capillari in configurazione *flow focusing*: il fluido A interno (dispersione di nanoparticelle in una soluzione di HPMC-AS in etil acetato) e il fluido B esterno (acqua, con polossamero 2%) scorrono in direzioni opposte (Fig. 1). L'incontro dei due fluidi al punto di giunzione del capillare interno con quello esterno, in corrispondenza del restringimento, determina la formazione di goccioline che rappresentano la fase interna dell'emulsione. A se-

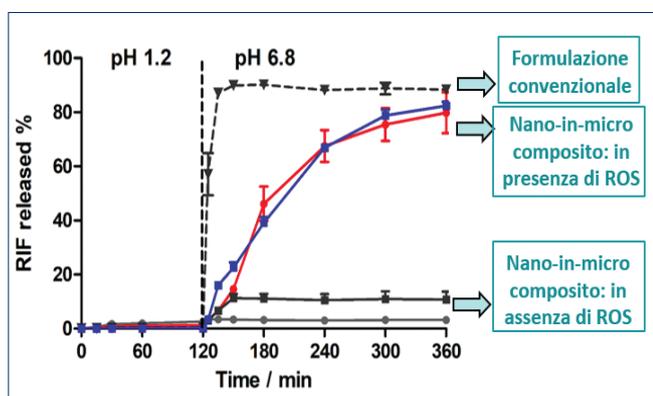


Fig. 3 - I profili di rilascio del farmaco dal sistema nano-in-micro mostrano una cessione controllata e selettiva in presenza di ROS (curve rossa e blu), in confronto ad una formulazione gastroresistente convenzionale (curva grigia tratteggiata). Immagine adattata da [2]

guito dell'evaporazione del solvente organico, infine, le gocce solidificano formando microparticelle perfettamente sferiche e monodisperse (Fig. 2). Il sistema ottenuto presenta, quindi, la particolarità di rispondere in maniera sequenziale al cambiamento di pH e alla presenza di ROS, come dimostrano gli studi di rilascio, riportati in Fig. 3. Questo significa che la formulazione, a differenza dei medicinali tradizionali, riduce il rilascio non specifico del farmaco (ossia in distretti dell'organismo non affetti dalla patologia) ed il suo assorbimento attraverso l'epitelio intestinale, permettendo quindi di limitare gli effetti collaterali legati alla presenza del principio attivo a livello sistemico. Questo studio ha dimostrato inoltre che è possibile trasformare un nanocarrier intelligente in una forma farmaceutica adatta alla somministrazione al paziente.

BIBLIOGRAFIA

- [1] S. Alatab *et al.*, *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, 2020, **5**, 17, DOI: [10.1016/S2468-1253\(19\)30333-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30333-4).
- [2] S. Bertoni *et al.*, *Adv. Funct. Mater.*, 2018, **28**, 1806175, DOI: [10.1002/adfm.201806175](https://doi.org/10.1002/adfm.201806175).
- [3] T. Tian, Z. Wang, J. Zhang, *Oxid. Med. Cell. Longevity*, 2017, **2017**, 4535194, DOI: [10.1155/2017/4535194](https://doi.org/10.1155/2017/4535194).
- [4] K.E. Broaders, S. Grandhe, *J.M.J. Fréchet, J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 756, DOI: [10.1021/ja110468v](https://doi.org/10.1021/ja110468v).
- [5] V. Wagner, A. Dullaart *et al.*, *Nat. Biotechnol.*, 2006, **24**, 1211, DOI: [10.1038/nbt1006-1211](https://doi.org/10.1038/nbt1006-1211).

Targeting IBD with "Smart" Nano-in-Micro Composites

Inflammatory bowel disease (IBD) is increasing worldwide. Aiming to overcome the limitations of conventional treatments, the combination of drug delivery science, nanotechnology and material chemistry made possible the development of an innovative nano-in-micro formulation. This "smart" composite system is able to transport and deliver the active molecule to the inflamed tissues reducing the unspecific release and the systemic absorption.