

Abstract

Durante i tre anni dell'attività di ricerca lo studio è stato rivolto verso il design e la produzione di innovative forme farmaceutiche quali i Dry Powder Inhalers (DPI) per la somministrazione polmonare di antibiotici e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) a pazienti affetti da Fibrosi Cistica (FC). La produzione delle polveri secche per inalazione è stata effettuata mediante tecnologia di mini spray-drying. In particolare, per entrambe le tecniche, è stato necessario determinare la composizione delle feed solutions (scelta dei solventi e dell'eccipiente) ed impostare i parametri di processo (diametro dell'ugello, temperatura, pressione, flusso, aspirazione, volume di feed solutions da erogare nell'unità di tempo). Le polveri ottenute sono state caratterizzate in termini di resa del processo, umidità residua, densità, solubilità ed analisi termica. Inoltre, le polveri sono state sottoposte ad analisi morfologica e dimensionale. In seguito, i DPI sono stati sottoposti a studi di deposizione *in vitro* utilizzando sistemi che mimano le vie aeree dell'apparato respiratorio quali *Single Stage Glass Impinger* e *Andersen Cascade Impactor*, valutando le caratteristiche aerodinamiche quali ED, MMAD, FPF e FPD che hanno consentito di discriminare tra tutti i lotti prodotti quelli con le migliori caratteristiche aerodinamiche.

L'attenzione è stata poi rivolta verso lo studio delle potenzialità e dei limiti di una nuova apparecchiatura di recente acquisizione per la produzione di sistemi micro e nanoparticellari: il nano-spray dryer. Sono stati prodotti differenti formulazioni modificando i parametri di processo quali la temperatura, il diametro dell'ugello e la velocità della pompa. Molti dei lotti prodotti hanno richiesto lunghi tempi di processo (<4ml/h), quindi lo studio è stato rivolto verso la variazione di alcuni parametri con lo scopo di ridurre i tempi di processo. In particolare, bagnando inizialmente l'ugello con una soluzione di SPAN80, un surfattante in grado di ridurre la tensione superficiale, è stato possibile incrementare la velocità di processo fino 12ml/h.

Le formulazioni ottenute, in seguito, sono state sottoposte a studi di dissoluzione/permeazione *in vitro* in presenza di un modello di muco polmonare simulato con lo scopo di predire il destino del p.a. subito dopo la deposizione polmonare. Tali studi sono stati effettuati con le celle di diffusione verticale di Franz costituite da un compartimento donatore e uno accettore separate da una membrana sintetica. Preliminarmente sono stati effettuati studi di dissoluzione/permeazione contro membrana e successivamente, tali studi sono stati ripetuti in presenza di un modello di muco polmonare preparato in modo tale da avere una composizione simile al muco di pazienti affetti da FC.

Inoltre, durante il terzo anno del Dottorato di Ricerca è stato avviato un progetto in collaborazione con il Centro Fibrosi Cistica e U.O.C. Genetica Medica dell'Istituto Giannina Gaslini di Genova

con oggetto la caratterizzazione reologica di campioni di muco polmonare di pazienti affetti da Fibrosi Cistica e lo studio di dissoluzione e permeazione di DPI precedentemente sviluppati attraverso il muco di pazienti FC in cura presso l'Istituto.

Infine, è stato realizzato un progetto di ricerca presso i laboratori del Woolcock Institute of Medical Research in Sydney che ha avuto come scopo lo studio dei meccanismi coinvolti nel trasporto cellulare di antibiotici con differenti caratteristiche chimico-fisiche (peso molecolare, solubilità, LogP e coefficiente di permeabilità calcolato sperimentalmente) al fine di predire il destino di tali antibiotici dopo deposizione polmonare. A tale scopo sono state utilizzate le cellule Calu-3 provenienti dall'adenocarcinoma umano.