

Estratto

HPMA based nanoparticles for drug delivery applications

La molecola N-(2-idrossipropil) metacrilammide (HPMA) è largamente usata a causa della sua biocompatibilità per produrre polimeri idrosolubili per applicazioni nel campo del drug delivery, una disciplina sviluppatasi nell'ultimo secolo che sfrutta l'utilizzo di nuovi biomateriali per ottenere dei sistemi che migliorino l'efficacia e la biodistribuzione dei farmaci attualmente in commercio.

Questo lavoro si propone di convertire delle procedure già ben consolidate per la produzione di nanoparticelle (NP) lipofile, ottenute tramite la polimerizzazione di macromonomeri a base di 2-idrossietil metacrilato (HEMA), sostituendolo con l'HPMA.

Questi macromonomeri vengono poi polimerizzati in virtù del gruppo funzionale vinile, a dare un polimero a pettine che presenta la peculiarità di degradare tramite idrolisi dei legami estere della parte lipofila, lasciando come residuo il solo dorso del pettine.

Per ottenere i macromonomeri a base di HPMA è stata utilizzata la polimerizzazione ad apertura di anello (ROP) di Lattide (LT) ed ϵ -Caprolattone (CL), generando molecole del tipo HPMA-LA_n o HPMA-CL_n con diversa lunghezza di catena lipofila, che permette di controllare il degrado. Il catalizzatore precedentemente utilizzato era lo stagno ottanoato Sn(Oct)₂, il quale ha dato ottimi risultati per la produzione di HPMA-LA_n (monomero analizzato tramite ¹H-NMR, GPC e MALDI-TOF), ma scarsamente controllati per la sintesi di HPMA-CL_n. È stata quindi presa in considerazione la possibilità di utilizzare la polimerizzazione in solvente (toluene o tetraidrofurano) con la molecola 1,5,7-triazabicyclodec-5-ene come catalizzatore. I prodotti ottenuti sono stati utilizzati come materiali di partenza per la produzione di nanoparticelle per il trasporto di farmaci lipofili.

Varie strategie sono state esaminate con i macromonomeri HPMA-LA_n:

- 1) Polimerizzazione a radicali liberi in emulsione (emulsion FRP) è stata utilizzata per ottenere NP di copolimero con il PEGMA_m, molecola idrofila largamente usata come stabilizzante di NP, che permette la riduzione di utilizzo di surfattante nel processo di polimerizzazione in emulsione.
- 2) Polimerizzazione in solvente per ottenere una soluzione di copolimero poly(HPMA-LA_n)-PEGMA_m utilizzata per ottenere NP via nanoprecipitazione flash.

Come prova che questi sistemi fossero adatti per le applicazioni biomediche, è stata provata la stabilità in PBS per 30 giorni con misure successive tramite *Dynamic Light Scattering* (DLS) e la biodegradabilità in medium cellulare.

L'abilità al carico e rilascio dei farmaci (*e.g.* desometasone) è stata verificata per le particelle prodotte, provando l'efficacia dei polimeri a base di HPMA come veicoli di farmaci. Per validare ulteriormente le potenzialità delle formulazioni, sono state studiate anche la tossicità su cellule del tipo 4T1 e l'uptake cellulare con il metodo della fluorimetria, in modo da integrare le analisi *in vitro* con delle valutazioni *in vivo*.

Infine è stata analizzata l'omopolimerizzazione del poliHPMA con l'ambizione di creare un blocco idrofilo per un polimero anfifilico attraverso il trasferimento per addizione-frammentazione radicalica (RAFT). Aggiungendo delle unità lipofile con lo stesso meccanismo, si potrebbe creare un polimero dalla struttura controllata adatto all'applicazione nella produzione di nanoparticelle.

Schema del lavoro

