**Malattie tropicali neglette: Sviluppo di nuove formulazioni per il trattamento della malattia di Chagas.**

**Descrizione del progetto**

L’Organizzazione Mondiale della Sanità ha recentemente compilato una lista di 18 malattie tropicali neglette pericolose per la salute umana. Tra queste, la malattia di Chagas (nota anche come tripanosomiasi americana) colpisce quasi esclusivamente adulti e bambini in condizioni di estrema povertà e, come causa di disabilità/mortalità/perdita di produttività/costo sociale, è tra le principali malattie di tutta l’America Latina. Recentemente, ha iniziato a diffondersi anche negli Stati Uniti meridionali, in Canada, in Giappone e in alcuni paesi europei (Spagna e Italia). Per la malattia di Chagas non esiste alcun vaccino; la terapia farmacologica è efficace solo durante le prime settimane dell'infezione (fase acuta). Nei paesi endemici il benznidazolo (BNZ) è il farmaco di prima linea per il trattamento della malattia1,2. Le forme farmaceutiche disponibili in commercio (es. Abarax®) sono compresse a rilascio immediato contenenti 100 mg o 50 mg di farmaco. La dose abituale è di 2,5-3,75 mg/kg due volte al giorno per 60 giorni3. Per i bambini la pratica comune consiste nella macinazione estemporanea della compressa e successiva suddivisione nelle dosi appropriate. Inoltre, il BNZ è classificato in classe IV del sistema BCS (Biopharmaceutical Classification System), quindi caratterizzato da scarsa solubilità in ambiente acquoso e limitata capacità di superare le membrane biologiche4,5. Pertanto, la non accuratezza di dosaggio, accanto all’impiego di dosaggi elevati e al trattamento prolungato, sta causando gravi reazioni avverse, resistenza al parassita e l'abbandono del trattamento specialmente da parte della popolazione pediatrica.

Queste problematiche rappresentano una sfida in campo tecnologico e formulativo. Per migliorare la biodisponibilità del BNZ sono stati studiati diversi approcci formulativi e strategie1. Le strategie tecnologiche per migliorare la solubilità del BNZ includono la complessazione con β-ciclodestrine, la formazione di dispersioni solide, lo sviluppo di soluzioni e la micronizzazione mediante precipitazione da solvente. Altre strategie impiegate sia per aumentare la solubilità e/o velocità di dissoluzione che la permeabilità del BNZ includono la progettazione e realizzazione *di drug delivery systems* basati su lipidi come per es. liposomi e micro/nano emulsioni acquose O/A. Tuttavia, la mancanza di una forma di dosaggio stabile nel tempo, efficace e che possa essere prodotta con tecnologie semplici e non troppo costose rimane una necessità attuale.

Da anni il gruppo di ricerca di tecnologia farmaceutica del Dipartimento Fabit si occupa dello sviluppo di tecnologie e/o di strategie formulative innovative per l’ottimizzazione della biodisponibilità di farmaci a biodisponibilità critica. L’obiettivo di questo progetto di ricerca è sviluppare nuovi sistemi per *oral drug delivery* in grado di migliorare il profilo biofarmaceutico del BNZ, adatti anche alla somministrazione a bambini. In particolare, la combinazione di tecnologie per la produzione di *multiparticulate solid dosage forms* (come ad esempio microparticelle per spray congealing6 o pellets) con sistemi nano-strutturati (nanocristalli) contenenti il farmaco permetterà di ottenere sistemi in grado di aumentare la solubilità e/o permeabilità del BNZ. Inoltre le microparticelle hanno caratteristiche tecnologiche idonee all’inserimento in capsule o alla produzione di minicompresse, forme farmaceutiche che per le loro dimensioni e flessibilità sono particolarmente adatte alla somministrazione orale per uso pediatrico. Tutti i sistemi prodotti saranno caratterizzati per correlare le loro proprietà chimico-fisiche e tecnologiche con quelle biofarmaceutiche.

**Bibliografia**

1. De Moura Ferraz et al., 2018. Technological innovation strategies for the specific treatment of Chagas disease based on Benznidazole. Acta Tropica 185: 127–132.
2. Palmeiro-Roldán et al., 2014. Development of novel benznidazole formulations: Physicochemical characterization and in vivo evaluation on parasitemia reduction in Chagas disease. Int. J. Pharm. 472:110–117.
3. World Health Organization (WHO), 2011. The selection and use of essential medicines. Report of the WHO Expert Committee, 965:25–31.
4. Ghadi, and Dand. 2017. BCS class IV drugs: Highly notorious candidates for formulation development. Journal of Controlled Release. [248](https://www.sciencedirect.com/science/journal/01683659/248/supp/C):71-95.
5. Maximiano et al., 2011. Benznidazole microcrystal preparation by solvent change precipitation and in vivo evaluation in the treatment of Chagas disease. Eur. J. Pharm. Biopharm. 78, 377–384.
6. Bertoni S, Dolci LS, Albertini B, Passerini N. [Spray congealing: a versatile technology for advanced drug-delivery systems.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30444462) Ther Deliv. 2018; 9(11):833-845.

**Piano di attività**

Il piano di attività prevede che l’assegnista sviluppi il progetto descritto nel paragrafo precedente. L’assegnista, nell’ambito del progetto, sarà in grado di gestire autonomamente il piano sperimentale, organizzare ed interpretare i dati sperimentali, e presentare i risultati scientifici.

Per questo è necessario che l’assegnista sia già in possesso delle seguenti competenze in ambito chimico e tecnologico:

i. Buone conoscenze delle tecniche di caratterizzazione tecnologica delle forme farmaceutiche solide;

ii. Sviluppo e convalida di metodi analitici (HPLC) idonei a valutare il caricamento reale di attivi nei sistemi sviluppati e a testare il rilascio in vitro.

Durante lo sviluppo del progetto, l’assegnista acquisirà competenze su tecnologie produttive (spray-congealing) idonee allo sviluppo di sistemi micro e nano-strutturati e sui tests di dissoluzione in vitro del principio attivo per ampliare le conoscenze in ambito tecnologico farmaceutico.

Nel piano di formazione è prevista inoltre la partecipazione a corsi e/o workshop utili allo svolgimento della ricerca dell’assegnista.