



AL MAGNIFICO RETTORE
DELL'UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO

COD. ID: 4487

Il sottoscritto chiede di essere ammesso a partecipare alla selezione pubblica, per titoli ed esami, per il conferimento di un assegno di ricerca presso il Dipartimento di Scienze Farmaceutiche

Responsabile scientifico: Prof. Francesco Cilurzo

Silvia Franzè

CURRICULUM VITAE

INFORMAZIONI PERSONALI

Cognome	Franzè
Nome	Silvia
Data Di Nascita	3 Luglio 1986

OCCUPAZIONE ATTUALE

Incarico	Struttura
collaboratore per l'attività di supporto alla ricerca	Dipartimento di Scienze Farmaceutiche

ISTRUZIONE E FORMAZIONE

Titolo	Corso di studi	Università	anno conseguimento titolo
Laurea Magistrale o equivalente	Farmacia (110/110 e lode)	Università degli Studi di Milano	2011
Dottorato Di Ricerca	Chimica del Farmaco	Università degli Studi di Milano	2015
Visiting Scholar	Pharmacy	UMR CNRS 8612, Institut Galien Paris Sud, Paris, France	2013

ESPERIENZE LAVORATIVE

Data	Attività
30/04/2019-ad oggi	Socio e membro del comitato scientifico di Pharmafilm s.r.l.-uno spin-off dell'Università degli Studi di Milano
01/10/2016-30/09/2019	Ricercatore a tempo determinato (RTD-A) presso il Dipartimento di Scienze Farmaceutiche-Università degli Studi di Milano (SSD CHIM/09 - Farmaceutico Tecnologico Applicativo)
01/06/2014-30/09/2016	Assegnista di ricerca presso il Dipartimento di Scienze Farmaceutiche-Università degli Studi di Milano (SSD CHIM/09 - Farmaceutico Tecnologico Applicativo)



LINGUE STRANIERE CONOSCIUTE

lingue	livello di conoscenza
Inglese	C1
Francese	B2

PREMI, RICONOSCIMENTI E BORSE DI STUDIO

anno	Descrizione premio
08/11/2019	Abilitazione scientifica nazionale alle funzioni di professore universitario di II fascia (settore concorsuale 03/D2)
20-10-2018	Premio per il miglior poster presentato durante il workshop annuale del CRS Italy chapter 2018 "advances in drug delivery and biomaterials: facts and figures" tenutosi a Padova dal 18 al 20 Ottobre 2018.
11-12-2017	Beneficiaria del Fondo per il Finanziamento delle Attività di Base della Ricerca (FFABR 2017) assegnato da ANVUR sulla base della produttività scientifica dei ricercatori e professori universitari
09-09-2015	Vincitrice del premio per il miglior poster presentato durante il XXIII National Meeting in Medicinal Chemistry (NMMC2015) organizzato dalla SCI-Divisione di Chimica Farmaceutica a Fisciano, per il lavoro "a novel hepta-peptide for enhancing the skin permeation of heparin"
01-01-2013	Vincitrice del premio di studio per laureati in farmacia assegnato dalla divisione Oncology di Novartis Farma
05-05-2012	Vincitrice della dodicesima edizione del premio di laurea Oreste Pessina assegnato a laureati e laureandi in Farmacia e in Chimica e Tecnologia farmaceutiche che si sono distinti attraverso tesi di laurea di particolare valore sotto il profilo della ricerca e dell'innovatività
Febbraio 2011-Marzo 2014	Titolare di una borsa di studio su un progetto riguardante l'evoluzione del servizio farmaceutico nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale ed istituita dall'Associazione Chimica Farmaceutica Lombarda fra titolari di Farmacia.

ATTIVITÀ DI RICERCA

L'attività scientifica è in accordo con la declaratoria del settore scientifico disciplinare 03/D2 essendo rivolta allo studio di forme farmaceutiche a rilascio modificato ed all'analisi della normativa legata alla produzione e all'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali.

L'attività di ricerca finora svolta è documentata complessivamente da 36 articoli pubblicati su riviste internazionali (h-index: 10; citazioni totali: 246; IF totale: 116.2; SCOPUS, data di ultimo accesso: 09/01/2020), due capitoli di libro, dal deposito di un brevetto per invenzione industriale, e dalla partecipazione a diversi congressi nazionali ed internazionali con 10 comunicazioni orali (4 delle quali come invited speaker), oltre che dall'ottenimento dell'abilitazione scientifica nazionale alle funzioni di professore universitario di II fascia (settore concorsuale 03/D2).

L'attività scientifica è principalmente riconducibile a tre linee di ricerca:

1. Sviluppo di forme farmaceutiche per la somministrazione (trans)dermica;
2. Sviluppo di forme farmaceutiche per uso parenterale;
3. Sviluppo di film orodispersibili;
4. Normativa tecnica e sviluppo di metodi di controllo di medicinali e dispositivi medici.

1. Sviluppo di forme farmaceutiche per la somministrazione (trans)dermica

Uno dei principali oggetti della ricerca riguarda lo studio della penetrazione cutanea sia di piccole molecole di origine chimica (Pubblicazione n. 28) che di macromolecole (Pubblicazioni n. 30 e 37). L'attività include la messa a punto di idonei test di permeazione cutanea ex vivo che siano predittivi del comportamento delle



formulazioni in vivo in accordo con le principali linee guida (selezione della membrana da usare negli studi (Pubblicazione n. 40) e valutazione dell'integrità della stessa (Pubblicazione n.7), valutazione del numero di repliche dell'esperimento a seconda anche della variabilità di penetrazione della molecola considerata e delle sue caratteristiche chimico-fisiche) (Pubblicazione n. 8) e lo studio di idonee strategie per promuovere l'assorbimento percutaneo di composti con caratteristiche chimico-fisiche sfavorevoli al passaggio attraverso la pelle (come molecole idrofiliche cariche, ad alto peso molecolare). Queste strategie includono lo sviluppo di formulazioni che una volta applicate sulla pelle generano dei sistemi sovrassaturi con l'incremento dell'attività termodinamica e quindi il flusso del principio attivo (sistemi film forming; pubblicazioni n. 18 e 23), l'uso di promotori dell'assorbimento percutaneo, includendo in questa classe sia i promotori chimici (come l'N-metil pirrolidone, pubblicazione n. 36) che peptidi selezionati tramite opportune tecniche biotecnologiche come la Phage Display (pubblicazione n. 27), o infine l'utilizzo di nanovettori quali micelle polimeriche, nanoemulsioni, nanogels e liposomi (Pubblicazioni n. 2, 9, 11, 12, 20, 21, 25). Sicuramente, in quest'ambito, il principale interesse della ricerca scientifica riguarda proprio lo sviluppo di sistemi liposomiali per la somministrazione transdermica. Il periodo da Visiting Scholar (maggio-dicembre 2013) trascorso presso l'Institut Galien Paris Sud (Università Paris Sud) ha fatto crescere il mio interesse verso questo versatile sistema di rilascio di farmaci. In questo periodo di attività scientifica presso l'Università francese sono stata infatti coinvolta in un progetto di ricerca riguardante lo sviluppo di liposomi per la veicolazione di un nuovo agente antitumorale di sintesi, analogo della novobiocina per il trattamento di tumori metastatici al seno, che è sfociato nella pubblicazione n. 22. Dalla combinazione di questa esperienza e dall'esperienza di lunga data del mio gruppo di ricerca sulla somministrazione transdermica da me acquisita durante la tesi di laurea ed il dottorato di ricerca, è nata la mia attuale principale linea di ricerca incentrata sullo sviluppo di nanovettori lipidici per la veicolazione attraverso la pelle di molecole poco permeabili. Negli ultimi anni la ricerca è stata principalmente focalizzata sulle potenzialità come vettori (trans)dermici dei cosiddetti liposomi "deformabili", ossia liposomi aventi una membrana lipidica molto "fluida" ed in grado di riarrangiarsi per la ripartizione delle vescicole lipidiche nei vari strati della pelle umana. In questo campo è stato sviluppato un nuovo metodo basato su un saggio di estrusione accoppiato al dinamometro per lo studio della deformabilità delle membrane lipidiche che è stato validato tramite la microscopia a forza atomica (Pubblicazione n. 21). Infatti, la disposizione di saggi sensibili alla determinazione anche di minime variazioni della rigidità intrinseca di membrane lipidiche costituisce la base per la formulazione di liposomi "efficaci" destinati alla via di somministrazione transdermica, dal momento che è dimostrata l'esistenza di una certa relazione tra il modulo elastico delle vescicole e la profondità di penetrazione nella pelle, e permette di studiare l'effetto dell'incapsulamento di attivi, nonché l'impatto di eventuali funzionalizzazioni di superficie sulla fluidità del doppio strato (Pubblicazione n.12). Infine, un altro requisito molto importante per questi sistemi è quello della stabilità che può minare la comparsa di validi prodotti sul mercato. Liposomi aventi una membrana fluida hanno problemi di instabilità più marcati che si manifestano principalmente nella perdita del principio attivo per semplice diffusione attraverso la membrana, quando i liposomi sono conservati in forma di dispersioni acquose. A questo proposito, sono state studiate le criticità legate alla liofilizzazione di liposomi come metodo di elezione per la stabilizzazione di dispersioni acquose. La liofilizzazione dei liposomi è infatti particolarmente critica in quanto le vescicole si formano spontaneamente in presenza di acqua e la sua rimozione può causare un irreversibile collasso della struttura. Tutte le problematiche e lo studio delle variabili di processo per la liofilizzazione dei liposomi sono state riassunte e discusse in una review recentemente pubblicata (Pubblicazione n.14). Infine, come approccio alternativo all'essiccamento delle dispersioni liposomiali, che comporta anche un notevole incremento dei costi di produzione, è stato recentemente sviluppato un nuovo sistema matrisca, definito DiMiL dall'acronimo inglese (drug-in-micelles-in-liposomes system), il quale consente di incapsulare farmaci idrofobici nel nucleo acquoso di liposomi deformabili mediante solubilizzazione micellare, rallentando notevolmente il rilascio dell'attivo attraverso la membrana dei liposomi e quindi incrementando la stabilità fisico-chimica del sistema finale (Pubblicazione n. 2). Questo nuovo vettore di farmaci, per il quale è stata presentata una domanda di brevetto nel 2018, si è dimostrato più efficiente di liposomi deformabili "convenzionali" nel promuovere l'assorbimento percutaneo di principi attivi poco permeabili, quali ad esempio la nifedipina ed il piroxicam.



2. Sviluppo di forme farmaceutiche per uso parenterale

Oltre all'attività svolta nel campo della somministrazione transdermica, l'attività di ricerca comprende anche lo sviluppo di forme farmaceutiche a rilascio prolungato per uso parenterale. Tra queste sono da annoverare i già citati liposomi (Pubblicazione n. 22) ma anche sistemi nano e microparticellari di tipo polimerico. In quest'ambito l'attenzione è stata focalizzata principalmente sulla stabilizzazione di questi sistemi sia in vista di una loro sterilizzazione che della preservazione della loro integrità e funzionalità durante la conservazione a lungo termine del prodotto finito. Per quanto riguarda la sterilizzazione bisogna infatti considerare che i polimeri più frequentemente usati come componenti base di questi sistemi sono i polilattidi-co-glicolidi (PLGA) i quali sono instabili all'umidità, al calore e alle radiazioni ionizzanti. Dal momento che la coniugazione di antiossidanti ai PLGA si è dimostrata una valida strategia per ottenere sistemi biodegradabili resistenti alla sterilizzazione con radiazioni ionizzanti, è stato condotto uno studio per valutare il possibile effetto protettivo dell'acido caffeico sulla sterilizzazione con raggi γ di microsfele biodegradabili di PLGA (lattide/glicolide: 53/47 mol/mol). Il polimero è stato graffiato con l'acido caffeico (g-CA-PLGA) e le microsfele sono state caricate con ovoalbumina, selezionata come proteina modello. La coniugazione dell'acido caffeico al PLGA ha migliorato significativamente le caratteristiche del polimero. L'uso di g-CA-PLGA ha portato ad un incremento dell'efficienza di incapsulamento grazie all'aumento di compatibilità tra PLGA e ovoalbumina. Inoltre, l'irraggiamento di g-CA-PLGA (con raggi γ) alla dose di 25 KGy ha determinato una variazione del peso molecolare inferiore all'1%. I profili di degradazione delle microsfele irraggiate e non irraggiate sono risultati sovrapponibili, confermando che g-CA-PLGA rappresenta un promettente biomateriale per la preparazione di microsfele biodegradabili per la somministrazione parenterale di molecole biologiche (Pubblicazione n. 29). Nel caso delle nanoparticelle, come già accennato per i liposomi, la maggiore criticità risiede nella loro stabilità fisico-chimica durante la conservazione a lungo termine in dispersione acquosa. In questi casi la soluzione più semplice risiede nel trasformare la dispersione acquosa in una polvere da ridisperdere al momento dell'uso utilizzando tecniche di essiccamento consolidate come lo spray-drying e la liofilizzazione. Entrambi i processi sono però critici sia a causa del basso punto di fusione e/o temperatura di transizione vetrosa dei polimeri che potrebbe comportare una perdita di integrità e degradazione a seguito di esposizione ad alte temperature nella camera di essiccamento (spray-drying) che per l'instabilità delle nanoparticelle stesse che possono subire fenomeni di aggregazione soprattutto durante il congelamento (liofilizzazione). L'utilizzo quindi di agenti protettivi risulta inevitabile. In particolare, è stato studiato l'effetto protettivo di quattro maltodestrine con diversa destrosio equivalenza (DE2, DE6, DE12 and DE38) nei confronti dello stress subito da nanoparticelle di PLGA durante l'essiccamento. Le condizioni di essiccamento in spray-drying sono state selezionate sulla base dei risultati di un apposito disegno sperimentale (Pubblicazione n.1), mentre quelle di liofilizzazione dopo accurate analisi di calorimetria differenziale a scansione. I risultati ottenuti hanno evidenziato che solo la maltodestrina DE38 è in grado di proteggere le nanoparticelle durante l'essiccamento. Essa infatti ha permesso di ottenere una polvere facilmente risospensibile sia dopo essiccamento in spray-drying che dopo liofilizzazione e questo risultato è stato attribuito alla possibilità di ottenere una soluzione poco viscosa da spruzzare nel primo caso e all'abilità della maltodestrina di sostituirsi all'acqua formando legami ad idrogeno con le nanoparticelle per stabilizzarne la struttura ed evitarne il collasso, nel secondo caso (Pubblicazione n. 3).

Infine, l'esperienza maturata nel campo delle vescicole lipidiche per uso transdermico ha aperto la strada verso lo studio relativo all'uso di vescicole extracellulari, gli esosomi, per le terapie avanzate. Nello specifico, è stata valutata la possibilità che cellule mesenchimali ottenute dalla papilla interdentale e incubate con il paclitaxel, inglobassero il farmaco antitumorale nei loro esosomi. Effettivamente è stato trovato che le cellule sono in grado di includere il paclitaxel captato nelle loro vescicole di secrezione durante la loro formazione e le vescicole extracellulari isolate (di cui sono state studiate le dimensioni e la concentrazione) hanno mostrato un'attività antitumorale in vitro nei confronti di cellule di tumore pancreatico umano e di carcinoma a cellule squamose della lingua, aprendo una nuova frontiera per un trattamento meno invasivo di questi tumori (Pubblicazione n.5).



3. Sviluppo di film orodispersibili

Le forme farmaceutiche orodispersibili sono forme farmaceutiche che messe in bocca, dissolvono rapidamente (in pochi minuti) liberando l'attivo nella saliva. Rispetto ad una forma farmaceutica liquida assicurano un dosaggio più accurato e rispetto alle forme solide orali come le compresse sono più accettate dai pazienti, soprattutto se si considerano soggetti disfagici. Si stima che oltre il 20% della popolazione abbia infatti problemi a deglutire capsule o compresse. Le principali caratteristiche delle forme farmaceutiche orodispersibili, anche in termini di autorizzazione all'immissione in commercio in funzione delle normative vigenti in Europa e negli Stati Uniti, sono state oggetto di una review pubblicata su una rivista internazionale di settore (Pubblicazione n. 15). Dal punto di vista della ricerca in questo ambito invece l'attenzione è stata concentrata sui film orodispersibili e sulla produzione di film per le terapie personalizzate usando due diverse tecnologie, quella tradizionale "per casting" e la più innovativa produzione per stampa 3D. In particolare, usando come molecola modello il paracetamolo, è stata valutata la fattibilità di produrre film orodispersibili con dosaggi personalizzati ad uso pediatrico. Nel caso dei film orodispersibili prodotti per casting, è stata studiata la possibilità di usare il sodio(poli-metil metil metacrilato) opportunamente plasticizzato con PEG400 in diversi rapporti come polimero filmogeno, approfondendo aspetti relativi all'appiccicosità (che influenza la maneggevolezza) e le proprietà meccaniche dei film per un loro corretto utilizzo (Pubblicazione n. 17). Nel caso dei film prodotti per stampa 3D è stata valutata invece la fattibilità di preparare estemporaneamente dei film orodispersibili attraverso un estrusore appositamente sviluppato che costituisce un prototipo per lo sviluppo di uno strumento per la preparazione estemporanea di film orodispersibili nelle farmacie ospedaliere nei casi in cui sia richiesta una personalizzazione della dose. Brevemente, la tecnologia è basata su tre semplici operazioni: miscelazione in mortaio del polimero filmogeno, del principio attivo ed eventuali eccipienti, opportunamente bagnati con un agente plasticizzante (sempre necessario); caricamento della miscela nella camera dell'estrusore e suo riscaldamento ed infine stampa di singoli film sul foglio di confezionamento senza ulteriori manipolazioni. Una volta studiate attentamente le variabili formulative e di processo, i film orodispersibili prodotti hanno rispettato le specifiche di Farmacopea e il profilo di dissoluzione del paracetamolo è risultato sovrapponibile a quello ottenuto con film orodispersibili prodotti per casting, dimostrando le potenzialità della tecnologia proposta (Pubblicazione n. 16).

4. Normativa tecnica e sviluppo di metodi di controllo di medicinali e dispositivi medici

Una parte dell'attività di ricerca è dedicata da sempre allo studio della normativa tecnica relativa alla produzione e all'immissione in commercio di particolari prodotti medicinali, quali i biosimilari (Pubblicazioni n. 31, 38 e 39), i medicinali a base di erbe (Pubblicazioni n. 24 e 34), i medicinali omeopatici (Pubblicazione n.33) e, recentemente, i medicinali complessi non biologici (Pubblicazioni n. 4 e 6). Gli ultimi possono essere principi attivi composti da miscele di sostanze o formulazioni complesse come ad esempio quelle liposomiali. In tutti i casi è stata presa in considerazione sia la prospettiva Europea (EMA) che quella americana (FDA) evidenziando le principali criticità dell'uno o dell'altro approccio. Oltre alla normativa relativa all'A.I.C. dei medicinali, a livello nazionale è stata studiata la "legge di stabilità 2015" con riferimento, non tanto alle disposizioni fiscali e previdenziali attese, quanto alle normative intervenute (o meno) sulle materie sanitarie e, particolarmente, su quelle farmaceutiche (n.6). Inoltre, è stata anche presa in considerazione la normativa relativa all'uso di Cannabis in Europa e in America partendo da un recente decreto del Ministero della salute che regola la coltivazione, la produzione e l'uso terapeutico di prodotti medicinali a base di Cannabis Sativa. A partire da questo decreto, la richiesta di preparazioni a base di Cannabis ha subito infatti un significativo incremento anche in Italia e quindi della necessità di avere protocolli standardizzati per ridurre la variabilità del contenuto in attivo delle preparazioni in olii. In quest'ambito, è stato effettuato uno studio per valutare l'impatto delle principali variabili formulative (come il tempo e la temperatura di estrazione) sulla qualità degli olii a base di Cannabis, nonché dell'effetto della temperatura sulla decarbossilazione dell'acido tetraidrocannabinolo. Il lavoro svolto ha complessivamente portato alla messa a punto di un validato metodo GC/ionizzazione di fiamma che può essere proposto come possibile alternativa al metodo GC/MS suggerito dal Ministero della salute (pubblicazione n.10).

Infine, considerando l'intensa attività di ricerca in ambito di sviluppo di sistemi transdermici, è stata attentamente studiata la linea guida "tardiva" introdotta dall'EMA per il controllo della qualità di cerotti transdermici (EMA/CHMP/QWP/911254/2011) ed è stata valutata l'applicabilità ai cerotti medicati, largamente presenti sul mercato, dei saggi previsti nella bozza della "Guideline on quality of transdermal patches". A tal fine è stata valutata l'adesività di otto cerotti presenti in commercio con diversa matrice adesiva (idrogel o PSA) e diversi tipi di supporto. Le principali criticità sono emerse per l'esecuzione dei saggi di resistenza allo scorrimento e di "tack" nel caso di matrici di tipo idrogel e di supporti elastici, per i quali si è proposto di



utilizzare una minore sollecitazione per poter superare i problemi legati alla scarsa coesione della matrice adesiva e alla deformazione del supporto (Pubblicazione n. 32).

ATTIVITÀ PROGETTUALE

Anno	Progetto
2018	Responsabile scientifico del progetto di ricerca "Freeze-drying of liposomes prepared by solvent displacement methods" finanziato dalla " LINEA A- Piano di Sostegno alla Ricerca 2018" (Università di Milano).
2018	Responsabile scientifico di un progetto di ricerca volto alla determinazione di pesi molecolari di otto campioni di derivati del glicerolo. Incarico affidato da Progressus s.r.l.
2018	Responsabile scientifico di un progetto di ricerca finalizzato alla caratterizzazione di cristalli contenuti in un cerotto con matrice adesiva costituita da un cerotto metacrilico durante il periodo di stabilità. Il progetto è stato affidato da Biofarmitalia s.r.l.
2018	Responsabile scientifico di un progetto di ricerca finalizzato alla caratterizzazione di cristalli contenuti in 3 differenti film orodispersibili contenenti ciascuno 3 diversi principi attivi con lo scopo di evidenziare eventuali variazioni del loro stato solido. Incarico affidato da IBSA Farmaceutici Italia S.r.l.
2018	Accordo firmato tra l'Università di Milano e la National and Kapodistrian University di Atene per un progetto di collaborazione scientifica volto a valutare la fattibilità di sviluppare dei nanosistemi chimerici per la somministrazione cutanea di molecole attive. Ruolo: referente scientifico per l'Università degli Studi di Milano.
2017	Responsabile scientifico del progetto di ricerca "Design and development of lipid vesicles for cutaneous administration of poor permeable drugs" finanziato dalla " LINEA A- Piano di Sostegno alla Ricerca 2017" (Università di Milano).
2012-13	membro del gruppo di ricerca del progetto "Valutazione dell'effetto barriera esercitato da prodotti classificabili come Dispositivi Medici" - Fasc. 3M53 Accordo stipulato tra ISS e Unimi.

TITOLARITÀ DI BREVETTI

Brevetto
Titolare di un brevetto per invenzione industriale depositato il 20 settembre 2018 (n ref: P64830IT00). Invenzione: "Deformable liposomes containing micelles" Inventori: Franzè S., Minghetti P., Cilurzo F

ATTIVITÀ DIDATTICA

- Docente del corso "Laboratorio di Tecnologia e Legislazione Farmaceutiche II" (Corso di Laurea di Farmacia A.A. 2016/2017; 2017/2018; 2018/2019).
- Nell'anno accademico 17/18 ha ricevuto incarico di docenza per l'unità didattica "Prodotti cosmetici" nell'ambito del corso integrato di Tecnologia e Legislazione Farmaceutiche II e Prodotti Cosmetici per il Corso di Laurea in Farmacia presso l'Università Cattolica Nostra Signora del Buon Consiglio, Zoja e Këshillit të Mirë di Tirana (per un monte ore totale pari a 20 ore).
- Dal 26-05-2017 al 30-09-2019 membro del collegio dei docenti del corso di dottorato di ricerca in scienze farmaceutiche.
- Svolge inoltre assistenza per le tesi di laurea (sperimentali e compilative) di studenti laureandi in Farmacia, CTF e Biotecnologie del Farmaco. In particolare è stata relatrice di 2 tesi di laurea sperimentali e correlatrice di 4 tesi sperimentali e 3 tesi compilative in Farmacia.
- Ha inoltre seguito le attività sperimentali di laboratorio di studenti Erasmus. In particolare, della studentessa Alex Perry laureatasi alla UCL University of London (UK) e della studentessa Manon Cardot proveniente dalla Université Haute-Alsace (Francia).
- Membro della commissione esaminatrice del corso di "Tecnologia e Legislazione Farmaceutiche I" (corso di laurea in CTF) e del corso "Tecnologia e legislazione farmaceutiche II e laboratorio di tecnologia



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

farmaceutica ii, dispositivi medici e prodotti cosmetici (corso di laurea in Farmacia) e del corso "Tecnologia e legislazione dei medicinali biotecnologici" (corso di laurea in Biotecnologia del Farmaco).

SEMINARI E COMUNICAZIONI ORALI A CONGRESSI

Data	Titolo	Sede
2 maggio e 20 dicembre 2017	"Liposomes as versatile drug delivery systems"	Seminario Dipartimento di Scienze Farmaceutiche-Università degli Studi di Milano
9 Marzo 2012	S. Franzè, F. Selmin, F. Cilurzo, A. Aluigi, C. Tonin, P. Minghetti. An alternative to human skin in in vitro permeability studies: regenerated keratin based-films.	Comunicazione orale durante il sesto Annual meeting A.I.t.U.N. Università di Parma (Congresso Nazionale)
10 Novembre 2012	S. Franzè. The role of the conformational profile of polysaccharides on skin penetration: the case of hyaluronan and sulfates thereof.	Comunicazione orale durante il CRS Italy Chapter Workshop 2012. Palermo (Congresso Nazionale)
14 Aprile 2015	S. Franzè, C. Gennari, S. Pellegrino, F. Cilurzo, P. Minghetti. In vitro phage display as a strategy to enhance the skin penetration of heparins.	Comunicazione orale durante il "1st European Conference on Pharmaceutics - Drug Delivery". Reims, Francia (Congresso Internazionale).
27 Settembre 2016	S. Franzè, A. Podestà, P. Procacci, P. Minghetti, F. Cilurzo. The effect of glycosaminoglycans on the elasticity of flexible cationic liposomes for (trans)dermal delivery.	Comunicazione orale durante il "4th Conference On Innovation In Drug Delivery: Site-Specific Drug Delivery". Antibes-Juan-Les-Pins (France) (Congresso Internazionale)
29 Novembre 2016	S. Franzè, P. Minghetti, F. Cilurzo. Tuning the flexibility and surface properties of transferosomes.	Relazione orale su invito durante il Workshop "MITO: A journey through liposomes and polysaccharides". Università degli Studi di Milano-Università di Torino (Congresso Nazionale).
28 settembre 2017	S. Franzè, P. Minghetti, F. Cilurzo. Nanovectors for breaching the skin barrier.	Relazione orale su invito durante il congresso "Nanoinnovation 2017". Roma (Italia) (Congresso Internazionale)
26 Febbraio 2018	S. Franzè. Lipid vesicles for cutaneous administration. As formulation variables determine membrane fluidity.	Relazione orale su invito durante il Workshop "NOI-Nord Ovest of Italy-NanOInnovation in drug delivery". Novara (Italia) (Congresso Nazionale)
26 Maggio 2018	S. Franzè, P. Minghetti, F. Cilurzo. Novel approaches to prevent drug leakage from deformable liposomes.	Comunicazione orale all' EUFEPS Annual Meeting 2018 "Crossing Barriers for future medicines". Atene (Grecia) (Congresso Internazionale).



Capitoli di Libro

- **Franzè S**, Musazzi UM, Cilurzo F. Lipid vesicles for (trans)dermal administration. In "Nanomaterials for Clinical Applications: case studies in nanomedicines". First edition, Elsevier Ed. 2020 (in press, verrà pubblicato il 3 febbraio)
- Cilurzo F, **Franzè S**, Musazzi UM. Nanovectors for transdermal administration: where are we? In *Piccolo è bello: nanovettori per la ricerca biomedica e la terapia*. DOI: <https://doi.org/10.4081/incontri.2017.267>

Articoli su rivista

1. Magri G., **Franzè S.**, Musazzi U.M., Selmin F., Cilurzo F. Data on spray-drying processing to optimize the yield of materials sensitive to heat and moisture content. (2019) *Data in Brief* 23, 103792.
2. **Franzè S.**, Musazzi U.M., Minghetti P., Cilurzo F. Drug-in-micelles-in-liposomes (DiMiL) systems as a novel approach to prevent drug leakage from deformable liposomes. (2019) *Eur. J. Pharm. Sci.*, 130: 27-35.
3. Magri G., **Franzè S.**, Musazzi U.M., Selmin F., Cilurzo F. Maltodextrins as drying auxiliary agent for the preparation of easily resuspendable nanoparticles. (2019) *J. Drug Del. Sci. Tech.*, 50: 181-187.
4. Rocco, P., Eberini, I., Musazzi, U.M., **Franzè S.**, Minghetti, P. Glatiramer acetate: A complex drug beyond biologics. (2019) *Eur. J. Pharm. Sci.* 133: 8-14.
5. Coccè V, **Franzè S**, Brini AT, Gianni AB, Pascucci L, Ciusani E, Alessandri G, Farronato G, Cavicchini L, Sordi V, Paroni R, Dei Cas M, Cilurzo F, Pessina A. In vitro anticancer activity of extracellular vesicles (EVs) secreted by gingival mesenchymal stromal cells primed with paclitaxel. (2019) *Pharmaceutics* 11 (2).
6. Rocco P., Musazzi UM, **Franzè S**, Minghetti P. Copies of nonbiological complex drugs: generic, hybrid or biosimilar? (2019) *Drug Discov. Today* 24(1):250-255.
7. Musazzi U.M., Casiraghi A., **Franzè S.**, Cilurzo F., Minghetti P. Data on the determination of human epidermis integrity in skin permeation experiments by electrical resistance. (2018) *Data in Brief*, 21: 1258-1262.
8. Cilurzo F., Musazzi U.M., **Franzè S.**, Fedele G., Minghetti P. Design of in vitro skin permeation studies according to the EMA guideline on quality of transdermal patches. (2018) *Eur J Pharm Sci*, 125: 86-92.
9. Musazzi U.M., **Franzè S.**, Minghetti P., Casiraghi A. Emulsion versus nanoemulsion: how much is the formulative shift critical for a cosmetic product? (2018) *Drug Delivery and Translational Research*, 8(2):414-421.
10. Casiraghi A., Roda G., Casagni E., Cristina C., Musazzi U.M., **Franzè S.**, Rocco P., Giuliani C., Fico G., Minghetti P., Gambaro V. Extraction Method and Analysis of Cannabinoids in Cannabis Olive Oil Preparations. (2018) *Planta Medica*, 84(4):242-249.
11. Musazzi U.M., Cencetti C., **Franzè S.**, Zoratto N., Di Meo C., Procacci P., Matricardi P., Cilurzo F. Gellan Nanohydrogels: Novel Nanodelivery Systems for Cutaneous Administration of Piroxicam. (2018) *Mol Pharm.*, 15(3):1028-1036.
12. **Franzè S.**, Marengo A., Stella B., Minghetti P., Arpicco S., Cilurzo F. Hyaluronan-decorated liposomes as drug delivery systems for cutaneous administration. (2018) *Int. J. Pharm.*, 535(1-2): 333-339.
13. Musazzi U.M., **Franzè S.**, Cilurzo F. Innovative pharmaceutical approaches for the management of inner ear disorders. (2018) *Drug Delivery and Translational Research*, 8(2):436-449.
14. **Franzè S**, Selmin F, Samaritani E, Minghetti P, Cilurzo F. Lyophilization of Liposomal Formulations: Still Necessary, Still Challenging. (2018) *Pharmaceutics*, 10(3): 139.
15. Cilurzo F., Musazzi U.M., **Franzè S.**, Selmin F., Minghetti P. Orodispersible dosage forms: biopharmaceutical improvements and regulatory requirements. (2018) *Drug Discovery Today*, 23(2): 251-259.
16. Musazzi UM, Selmin F, Ortenzi MA, Mohammed GK, **Franzè S**, Minghetti P, Cilurzo F. Personalized orodispersible films by hot melt ram extrusion 3d printing. (2018) *Int J Pharm*, 551: 52-59.
17. Musazzi U.M., Selmin F., **Franzè S.**, Gennari C.G.M., Rocco P., Minghetti P. Cilurzo F. Poly(methyl methacrylate) salt as film forming material to design orodispersible films. (2018) *Eur. J. Pharm. Sci.*, 115:37-42.



18. Gennari CGM, Selmin F, Franzè S, Musazzi UM, Quaroni G.M.G., Casiraghi A, Cilurzo F. A glimpse in critical attributes to design cutaneous film forming systems based on ammonium methacrylate. (2017) *J. Drug Del. Sci. Tech* 41:157-163.
19. Casiraghi A., Ranzini F., Musazzi U.M., Franzè S., Meloni M., Minghetti P. In vitro method to evaluate the barrier properties of medical devices for cutaneous use. (2017) *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 90:42-50.
20. Casiraghi, A., Franzè, S., Selmin, F., Dazio, V., Minghetti, P. Investigation of the Effect of Different Emulsifiers on the Transdermal Delivery of EGCG Entrapped in a Polymeric Micelle System. (2017) *Planta Medica* 83 (5): 405-411.
21. Franzè S., Donadoni G., Podestà A., Procacci P., Orioli M., Carini M., Minghetti P., Cilurzo F. Tuning the Extent and Depth of Penetration of Flexible Liposomes in Human Skin. (2017) *Mol. Pharmaceutics* 14: 1998–2009.
22. Sauvage F., Franzè S., Bruneau A., Alami M., Denis S., Nicolas V., Lesieur S., Legrand F, Barratt G., Messaoudi S., Vergnaud-Gauduchon J. Formulation and in vitro efficacy of liposomes containing the Hsp90 inhibitor 6BrCaQ in prostate cancer cells. (2016) *International Journal of Pharmaceutics*, 499(1-2), 101-109.
23. Gennari CGM, Selmin F, Ortenzi MA, Franzè S, Musazzi UM, Casiraghi A, Minghetti P, Cilurzo F. In situ film forming fibroin gel intended for cutaneous administration. (2016) *International Journal of Pharmaceutics*, 511, 296-302.
24. Minghetti P., Franzè S., Zaccara V., Raso F., Morazzoni P. Innovation in phytotherapy: is a new regulation the feasible perspective in Europe? (2016) *Planta Medica*, 82(7), 591-595.
25. Campani V, Biondi M, Mayol L, Cilurzo F, Franzè S, Pitaro M, De Rosa G. Nanocarriers to Enhance the Accumulation of Vitamin K1 into the Skin. (2016) *Pharmaceutical Research*, 33(4): 893-908.
26. Casiraghi A., Franzè S., Rocco P., Minghetti P. Risk management of in-hospital administration of anticancer drugs: impact of Raccomandazione 14 from the Italian Ministry of Health. (2016) *Tumori*, 102 (Suppl. 1) S2-S6.
27. Gennari CGM, Franzè S, Pellegrino S, Corsini E, Vistoli G, Montanari L, Minghetti P, Cilurzo F. Skin penetrating peptide as a tool to enhance the permeation of heparin through human epidermis. (2016) *Biomacromolecules* 17(1):46-55.
28. Casiraghi A., Musazzi U.M., Rocco P., Franzè S., Minghetti P. Topical Treatment of Infantile Haemangiomas: A Comparative Study on the Selection of a Semi-Solid Vehicle. (2016) *Skin Pharmacology and Physiology* 29 (4), pp. 210-219
29. Selmin S, Puoci F, Parisi OI, Franzè S, Musazzi UM, Cilurzo F. Caffeic acid-PLGA conjugate to design drug delivery systems stable to irradiation. (2015) *J. Function. Biomater.* 6(1): 1-13
30. Franzè S. , Gennari C.G.M., Minghetti P., Cilurzo F. Influence of chemical and structural features of low molecular weight heparins (LMWHs) on skin penetration. (2015) *Int. J. Pharm.* 481(1-2): 79-83
31. Franzè S, Cilurzo F, Minghetti P. Insulin biosimilars: the case of the three ultra-rapid acting analogues. (2015) *BioDrugs* 29(2): 113-121
32. Cilurzo F., Gennari C.G.M., Selmin F., Franzè S., Musazzi U.M., Minghetti P. On the characterization of medicated plasters containing NSAIDs according to novel indications of USP and EMA: adhesive properties and in vitro skin permeation studies. (2015) *Drug Dev. Ind. Pharm.* 41(2): 183-189
33. Zaccara V, Franzè S, Casiraghi A, Minghetti P. Medicinali omeopatici : dal regime transitorio all'ottenimento dell' A.i.c. (2015) In *RAGIUFARM - ISSN:1120-9984*, 149 (1), 6-10.
34. Zaccara V, Franzè S, Casiraghi A, Minghetti P. Aspetti regolatori dei medicinali vegetali tradizionali. (2015) In *RAGIUFARM - ISSN:1120-9984*, 25 (145), 6-10.
35. Caime F., Sanfilippo L., Franzè S. (2015). Il Sistema farmacia nell'applicazione della legge di stabilità 2015. *Ragiufarm*, 148 (2), 32-34
36. Cilurzo F., Vistoli G., Selmin F., Gennari C., Musazzi U.M., Franzè S., Matteo Lo Monte M., Minghetti P. An insight into the skin penetration enhancement mechanism of n-methylpyrrolidone. (2014) *Mol. Pharm.*, 11(3):1014-1021
37. Cilurzo F., Vistoli G., Gennari C., Selmin F., Gardoni F., Franzè S., Campisi M., Minghetti P. The role of the conformational profile of polysaccharides on skin penetration: the case of hyaluronan and sulfates thereof. (2014) *Chem. Biodivers*, 11(3):551-561
38. Minghetti P., Cilurzo F., Franzè S., Musazzi U.M., Itri M. Low molecular weight heparins copies: are they considered to be generics or biosimilars? (2013) *Drug Discov. Today*, 18 (5/6): 305-311.
39. Minghetti P, Cilurzo F, Franzè S, Musazzi M, Itri M. Le eparine a basso peso molecolare ed il problema dei biosimilari. (2013). *RAGIUFARM* 135, 6-11.
40. Selmin F., Cilurzo F., Aluigi A., Franzè S., Minghetti P. Regenerated keratin membrane to match the in vitro drug diffusion through human epidermis. (2012) *Results pharma sci.*, 2(1):72-78



41. Casiraghi A, Franzè S, Mercuri S.R, Mazzotti M, Minghetti P. Ottimizzazione di una preparazione semisolida contenente lidocaina. (2011) *Giornale italiano di farmacia clinica*, 25, 222-223.

Altri atti di convegni

1. Design of a free-solvent formulation for the extemporaneous preparation of orodispersible films / U.M. Musazzi, F. Selmin, G.M. Khalid, S. Franzè, P. Minghetti, F. Cilurzo. Intervento presentato al 3. convegno Bringing science into pharmaceutical practice tenutosi a Bologna nel 2019.
2. Hot-melt Ram extrusion 3D printing: a smart method for compounding orodispersible films in hospital pharmacies / U.M. Musazzi, F. Selmin, G.M. Khalid, S. Franzè, P. Minghetti, F. Cilurzo. Intervento presentato al 24. convegno Personalised Hospital Pharmacy : meeting the needs of every patient tenutosi a Barcelona nel 2019.
3. Protecting Effect of Threolose and PVP in Freeze-Drying Liposomes Prepared by Ethanol Injection / F. Selmin, S. Franzè, U. Musazzi, P. Minghetti, F. Cilurzo. Intervento presentato al convegno AAPS PharmSci 360 tenutosi a Washington DC nel 2018.
4. Drug in Micelles in deformable liposomes (DiMiLs) as a novel delivery system for poor permeable hydrophobic drugs. / S Franzè, P Minghetti, F Cilurzo. Intervento presentato al CRS Italy chapter 2018 "advances in drug delivery and biomaterials: facts and figures" tenutosi a Padova nel 2018.
5. Eudragit® RL film forming solution for cutaneous administration: an optimization study / C.G.M. Gennari, G.M.G. Quaroni, S. Franzè, U.M. Musazzi, F. Selmin, F. Cilurzo. Intervento presentato al 2. convegno European Conference on Pharmaceutics tenutosi a Krakov nel 2017.
6. Hyaluronan decorated liposomes to target nifedipine to human epidermis / S. Franzè, A. Marengo, S. Arpicco, P. Minghetti, F. Cilurzo - In: *Macromolecules in Drug Delivery*. CRS It Chapter tenutosi a Fisciano nel 2017.
7. Poly(methyl methacrylate) salt to design orodispersible films / U.M. Musazzi, F. Selmin, S. Franzè, C.G.M. Gennari, P. Rocco, P. Minghetti, F. Cilurzo - In: *Macromolecules in Drug Delivery CRS It Chapter* tenutosi a Fisciano nel 2017.
8. Design of HA-coated flexible liposomes for the sustained release of nifedipine in human skin / S Franzè, Al Marengo, S Arpicco, P Minghetti, F Cilurzo - In: *INTERNATIONAL LIPOSOME SOCIETY AND LIPOSOME RESEARCH DAYS COMBINED CONFERENCE- LIPOSOME ADVANCES Progress in Drug and Vaccine Delivery[s.l.]* : International Liposome Society, 2017 Sep. Intervento presentato durante il convegno INTERNATIONAL LIPOSOME SOCIETY AND LIPOSOME RESEARCH DAYS COMBINED CONFERENCE- LIPOSOME ADVANCES Progress in Drug and Vaccine Delivery tenutosi a Athens nel 2017."
9. Spray-drying and freeze-drying of PLGA nanoparticles in presence of maltodextrins: a comparative study / F. Selmin, G. Magri, U. Musazzi, S. Franzè, F. Cilurzo, P. Minghetti - In: *AFI : atti del simposioEbook*. - [s.l.] : AFI, 2017 Jun. - pp. 177-178. Intervento presentato al 57. convegno AFI tenutosi a Rimini nel 2017.
10. Dotap LC-MS/MS analysis to assess the flexibility and the skin permeability of elastic vesicles / S. Franzè, A. Podestà, P. Procacci, M. Orioli, M. Carini, P. Minghetti, F. Cilurzo. ((Intervento presentato al 24. convegno National Meeting on Medicinal Chemistry tenutosi a Perugia nel 2016.
11. Nanovectors for transdermal administration: where are we? / F. Cilurzo, S. Franzè, U.M Musazzi (INCONTRI DI STUDIO). - In: *Piccolo è bello: nanovettori per la ricerca biomedica e la terapia=Small is beautiful: nanovectors for biomedical research and therapy* / [a cura di] C. Pellicciar, F. De Bernardi. - Prima edizione. - Milano : Istituto Lombardo di Scienze e Lettere, 2016 Nov 10. - pp. 23-40
12. In situ film forming fibroin dispersion intended for cutaneous administration / C.G.M. Gennari, S. Franzè, P. Minghetti, F. Cilurzo - In: *Micro and nanotechnologies to overcome biological barriers topics: biologic issues, drug delivery and targeting, physico-chemical characterization* / CRS Italian Chapter. - [s.l.] : CRS Italian Chapter, 2015 Nov. - ISBN 9788894140408. - pp. 108-109 ((convegno Micro and nanotechnologies to overcome biological barriers topics: biologic issues, drug delivery and targeting, physico-chemical characterization tenutosi a Napoli nel 2015.
13. A novel hepta-peptide for enhancing the skin permeation of heparin / C.G.M. Gennari, S. Franzè, S. Pellegrino, P. Minghetti, F. Cilurzo - In: *Congresso National Meeting in Medicinal Chemistry (NMMC2015)[s.l.]* : Ziino, 2015 Jul. - pp. 184-184 ((Intervento presentato al 23. convegno Congresso National Meeting in Medicinal Chemistry (NMMC2015) tenutosi a Fisciano nel 2015.



14. Influence of chemical and structural features on skin penetration of low molecular weight heparins / S. Franzè, C.G.M. Gennari, F. Cilurzo, P. Minghetti. Intervento presentato al convegno CRS tenutosi a Firenze nel 2014.
15. Preparation and characterization of caffeic acid grafted PLGA microspheres / F. Selmin, F. Puoci, O.I. Parisi, S. Franzè, Umberto M. Musazzi, P. Minghetti, F. Cilurzo. Intervento presentato al convegno Workshop of Controlled Release Society Italian Chapter: "Nanomedicine: pharmacokinetic challenges, targeting strategies and clinical outcomes" tenutosi a Firenze nel 2014.

ALTRE INFORMAZIONI

Funge da peer-reviewer per riviste di settore tra cui:

- Journal of Microencapsulation (2 paper);
- International Journal of Pharmaceutics (1 paper);
- European Journal of Pharmaceutical Sciences (3 papers);
- Journal of Colloidal and Surface B: Biointerfaces (1 paper);
- Saudi Pharmaceutical Journal (1 paper).
- International Journal of Nanomedicine (1 paper)

Membro del Comitato Organizzatore dei seguenti convegni scientifici:

- V Giornata di studio interscuole di Ateneo dal titolo "Giornata Mondiale dell'antibiotico", tenutasi a Milano (Italia) il 19 Novembre 2019.
- IV Giornata di studio interscuole di Ateneo dal titolo "Giornata Mondiale dell'antibiotico", tenutasi a Milano (Italia) il 19 Novembre 2018.
- "9th A.It.U.N. Annual Meeting "From food to pharma: the polyhedral nature of polymers", tenutosi a Milano nei giorni 25-27 Maggio 2015.

Le dichiarazioni rese nel presente curriculum sono da ritenersi rilasciate ai sensi degli artt. 46 e 47 del DPR n. 445/2000.

Il presente curriculum, non contiene dati sensibili e dati giudiziari di cui all'art. 4, comma 1, lettere d) ed e) del D.Lgs. 30.6.2003 n. 196.

Luogo e data: Milano, 10/01/2020

FIRMA _____

Silvia Franzè