



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

**DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE**

CORSO DI LAUREA: SCIENZE BIOLOGICHE

**NANOPARTICELLE INTELLIGENTI NELL'AMBITO DEL TRASPORTO DEI  
FARMACI: SVILUPPO DI VERSATILI PIATTAFORME NANOVETTORIALI  
IN BIOTECNOLOGIA E NANOMEDICINA**

Tesi di Laurea di:  
Benedetta Salvatori

Docente referente:  
Chiar.mo Prof. Paolo Mariani

Sessione di Laurea: Luglio 2020  
Anno Accademico: 2019 - 2020

Domenico Lombardo, Mikhail A. Kiselev, and Maria Teresa Caccamo, "Smart Nanoparticles for Drug Delivery Application: Development of Versatile Nanocarrier Platforms in Biotechnology and Nanomedicine", Hindawi, Journal of Nanomaterials, vol. 2019, Article ID 3702518, 26 pages

Lo studio dei **sistemi nanostrutturati** per la somministrazione di farmaci consente lo sviluppo di nuove piattaforme per il trasporto efficiente e rilascio controllato di molecole antitumorali nel duro microambiente di tessuti malati dei sistemi viventi, offrendo così una vasta gamma di **soluzioni funzionali** per applicazioni intelligenti in Biotecnologia e Nanomedicina.

Questo articolo evidenzia i recenti progressi di **nanoformulazioni composte da materiali organici** (comprese micelle e vescicole polimeriche, liposomi, dendrimeri e idrogel), **inorganici** (inclusi punti quantici, nanoparticelle di silice d'oro e mesospore) e **ibride**.

Nonostante i notevoli sviluppi delle recenti metodologie sintetiche, l'azione delle nanoparticelle è associata anche ad una serie di **effetti collaterali indesiderati** che diminuiscono il loro uso efficiente nelle applicazioni mediche, mettendo in luce alcuni problemi critici nella loro progettazione e ingegneria, derivanti dall'ambiente complesso e dalle molteplici interazioni stabilite all'interno dei siti biologici specifici.

# NANOPARTICELLE ORGANICHE E A BASE DI POLIMERI

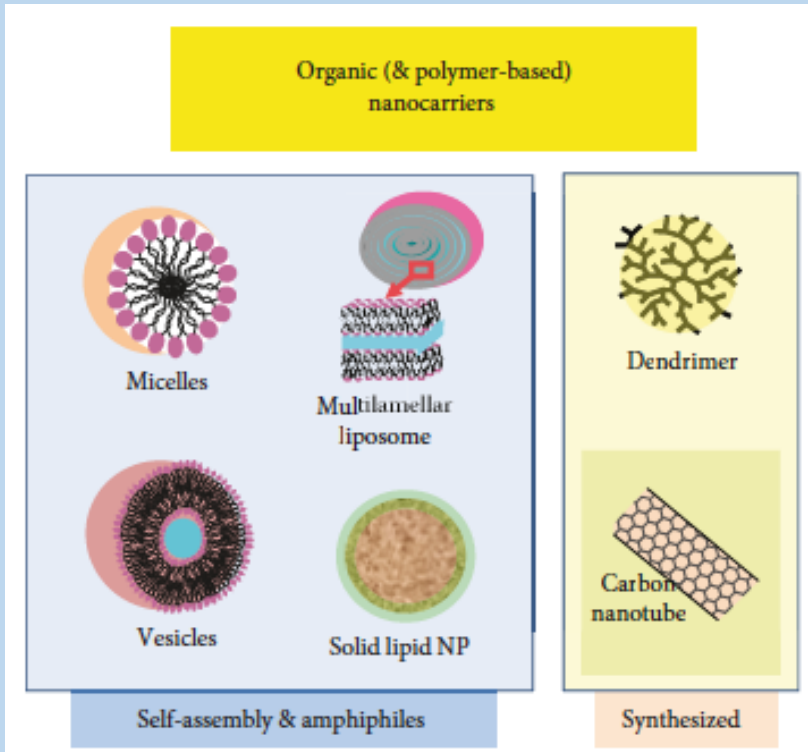


Figura 1: Esempi di Nanoparticelle organiche più impiegate in Nanomedicina e biotecnologia derivanti da processi di autoassemblaggio e sintesi specifica.

- Molecole anfifiliche: efficaci soluzioni per avanzati sistemi di trasporto di farmaci

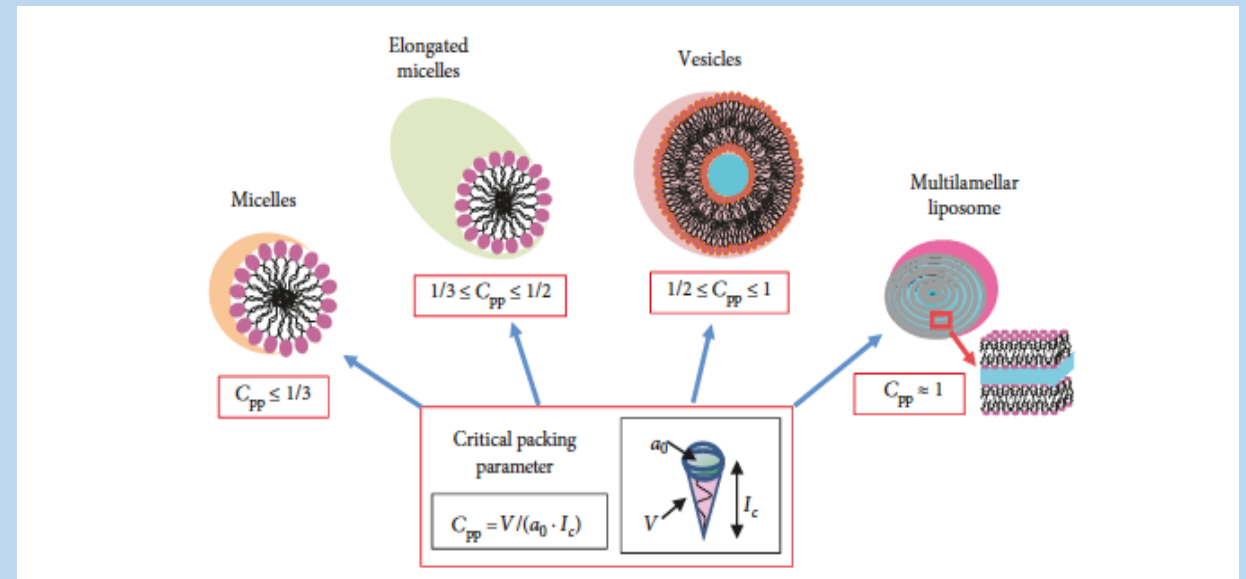


Figura 2: Dall'analisi del fattore d'imballaggio (ccp) è possibile ottenere differenti morfologie di nanoparticelle.

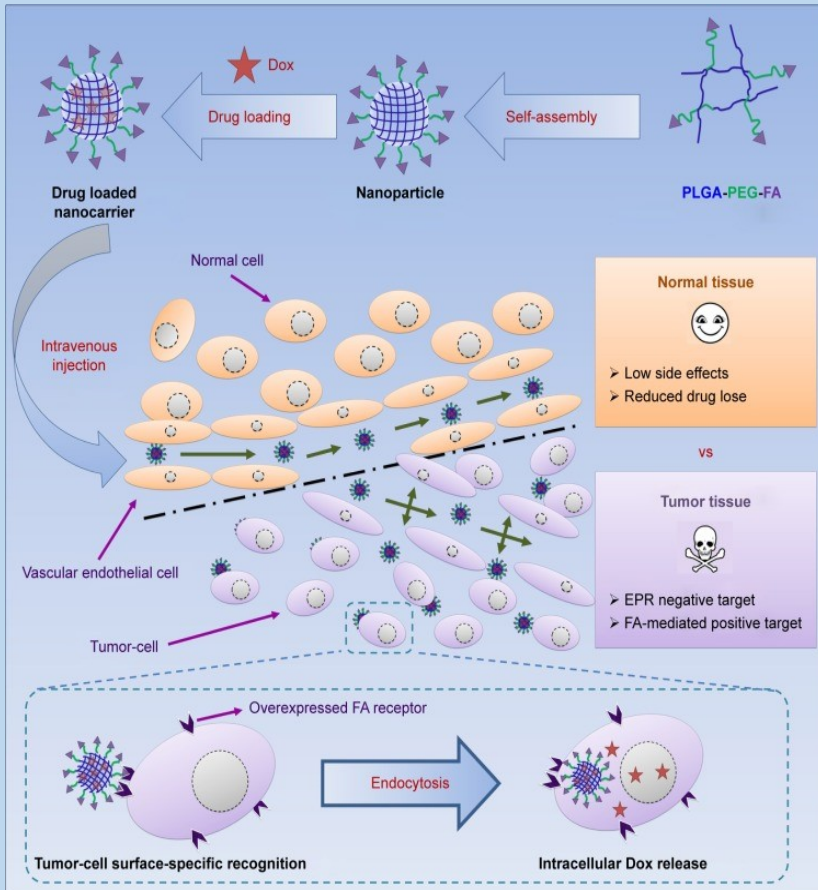
- ➔ Nanostrutture micellari
- ➔ Nanostrutture vescicolari

# AUTOASSEMBLAGGIO DI COPOLIMERI A BLOCCHI LINEARI

I polimeri facilitano la progettazione delle nanovetture

- Polimero naturale: CHITOSANO
- Polimero sintetico: PGLA

➔ Polietilenglicole (PEG)



➔ Coniugato polimero-farmaco

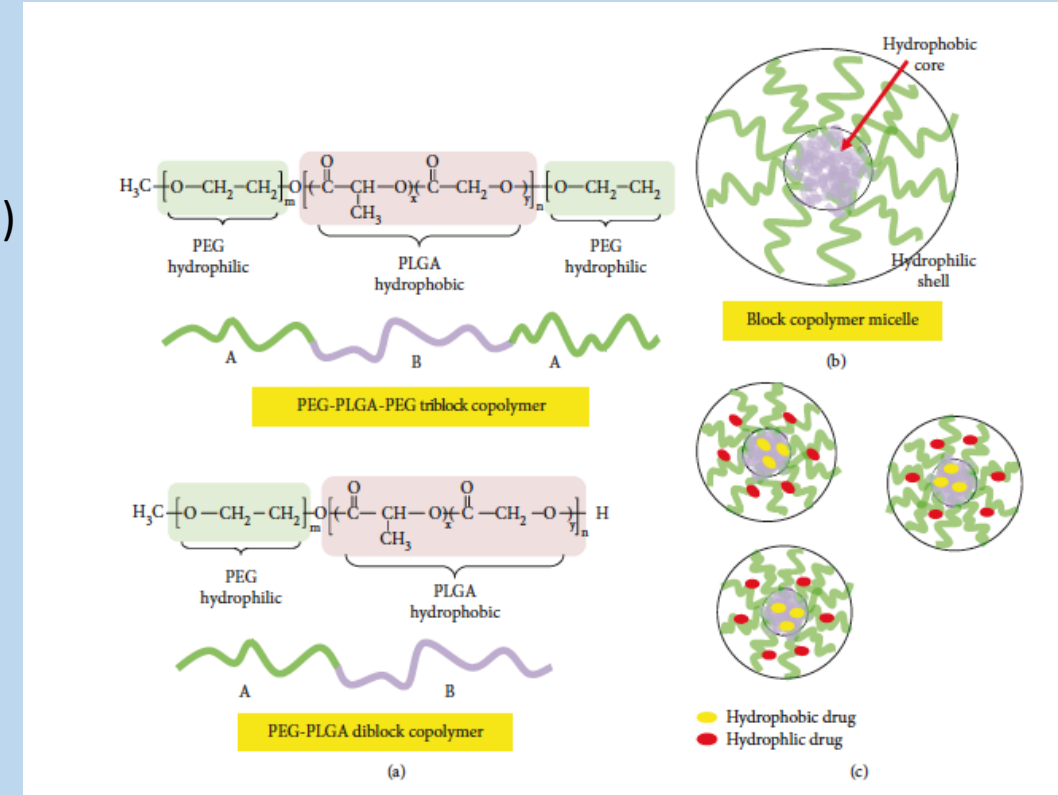
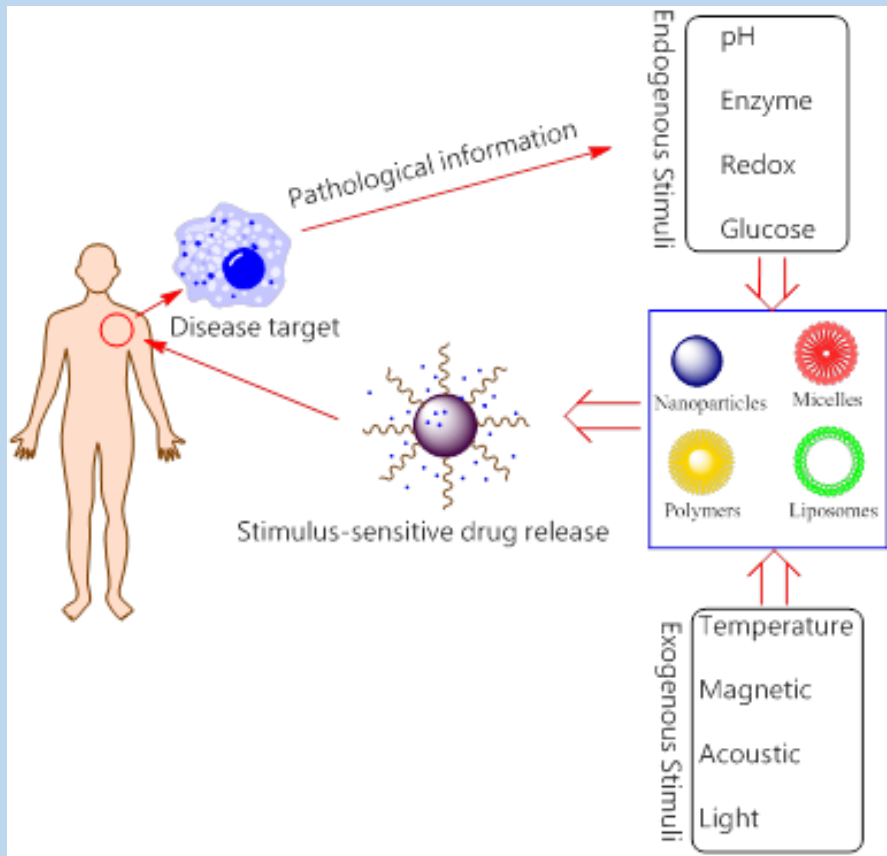


Figura 3: Principali caratteristiche di copolimeri PEG-b-PLGA (diblock e triblock) (a). Incapsulamento di farmaci idrofilici/idrofobici

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28848351/#&gid=article-figures&pid=scheme-1-uid-5>

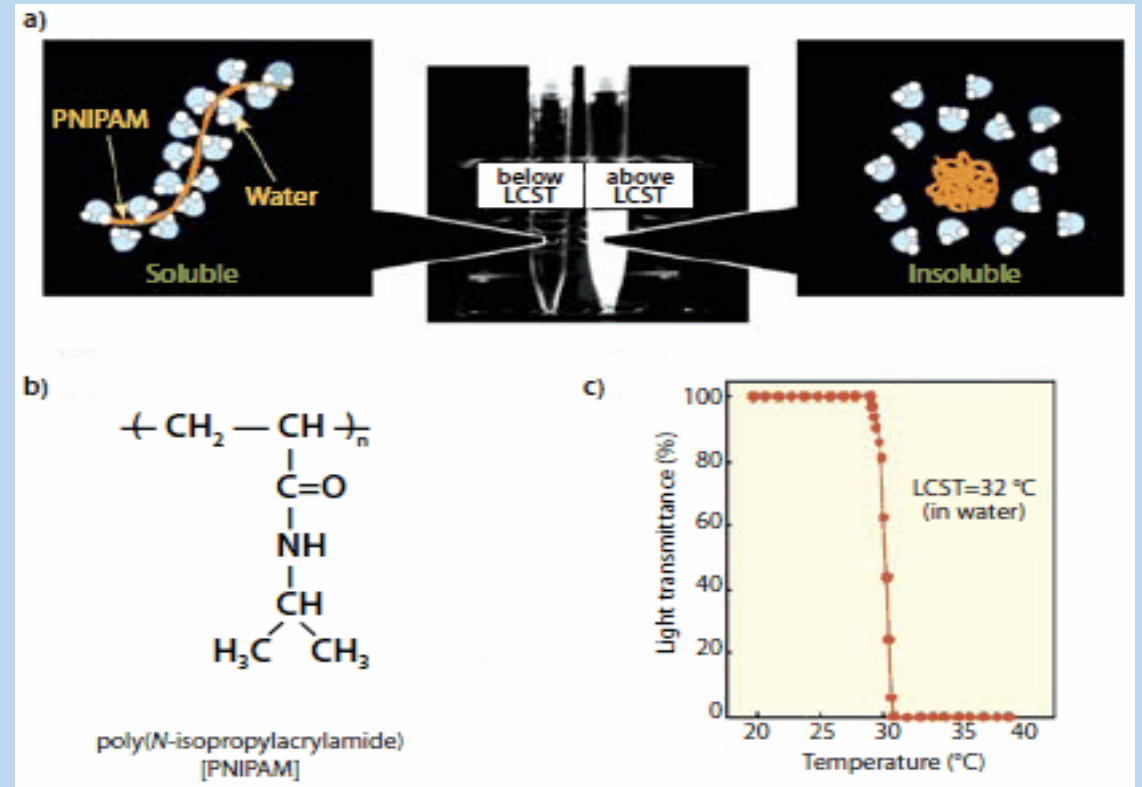
# NANOPARTICELLE POLIMERICHE SENSIBILI ALLA TEMPERATURA



<https://www.thno.org/v06p1306.htm>

Temperatura: stimolo più esplorato per la somministrazione di farmaci

## Polimeri termoresponsivi



<https://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/material-matters/poly-n-isopropylacrylamide.html>

# NANOGEELS

- Reti polimeriche reticolate chimicamente o fisicamente
- Approcci più resistenti alle difficili condizioni patologiche

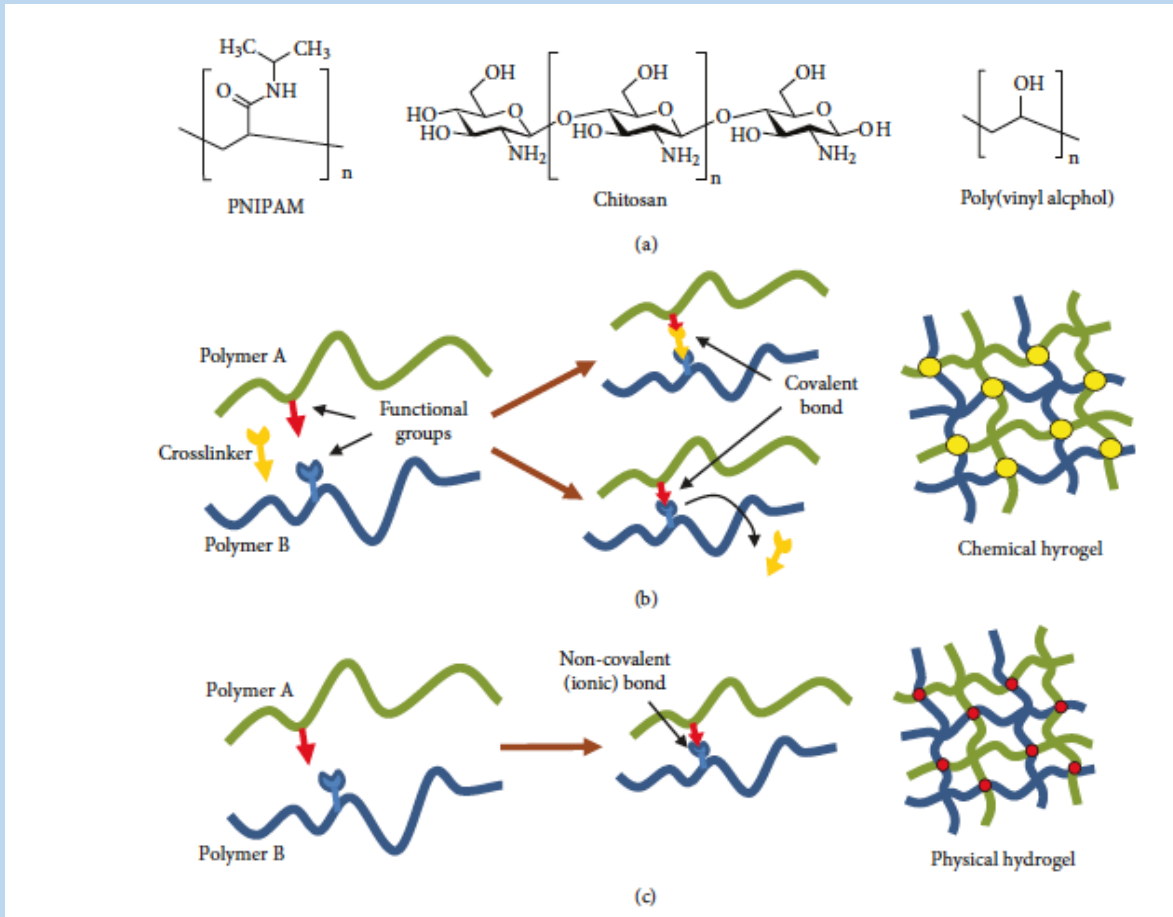


Figura 6: Composizione chimica di polimeri che formano idrogeli (a). Rappresentazione schematica dei principali approcci di reticolazione impiegati per la formulazione di idrogel chimico (b) e fisico (c).

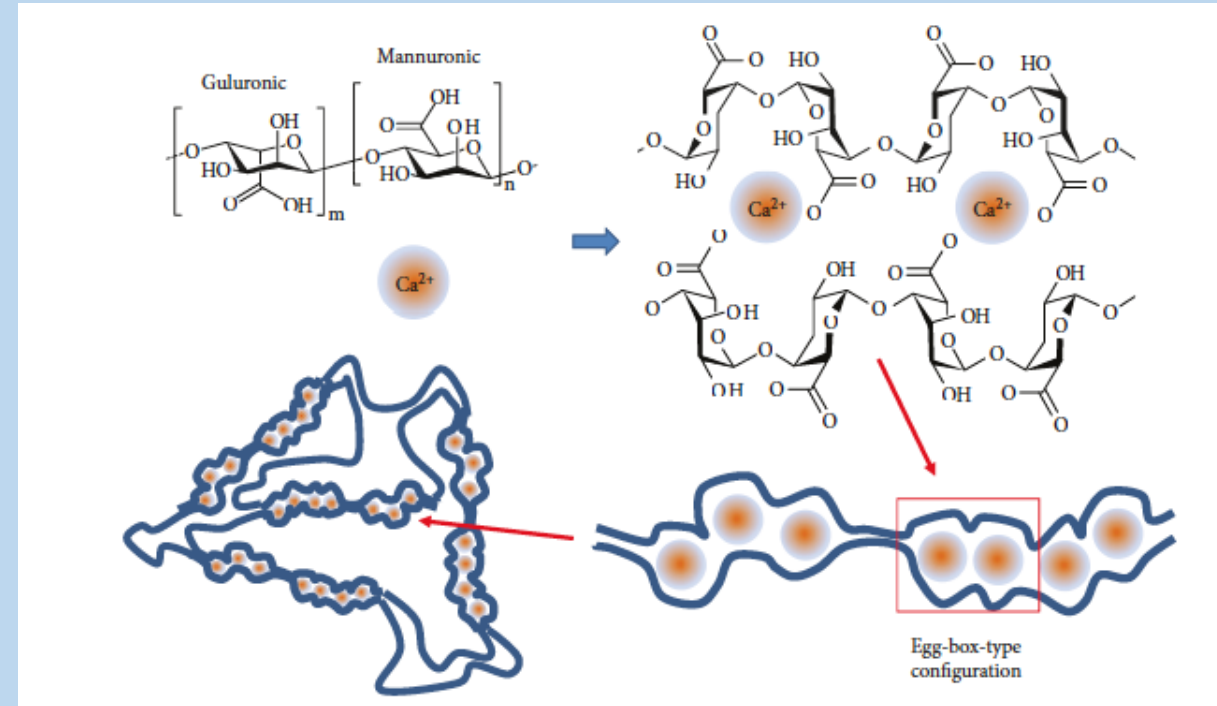
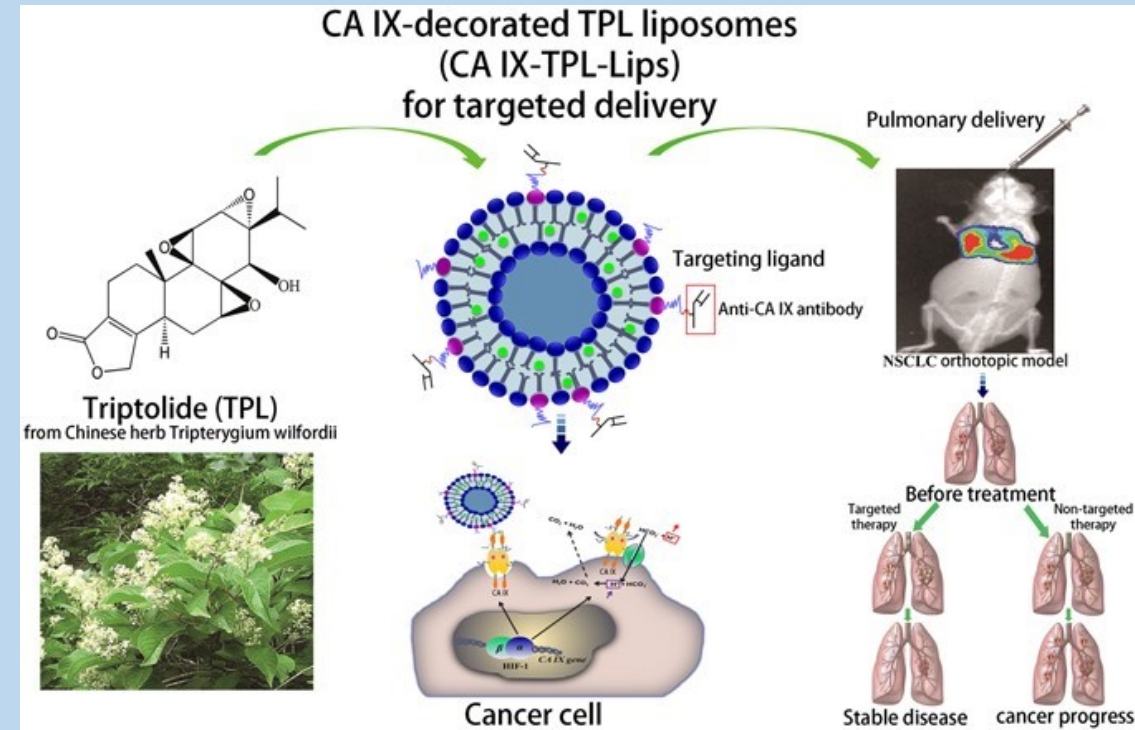
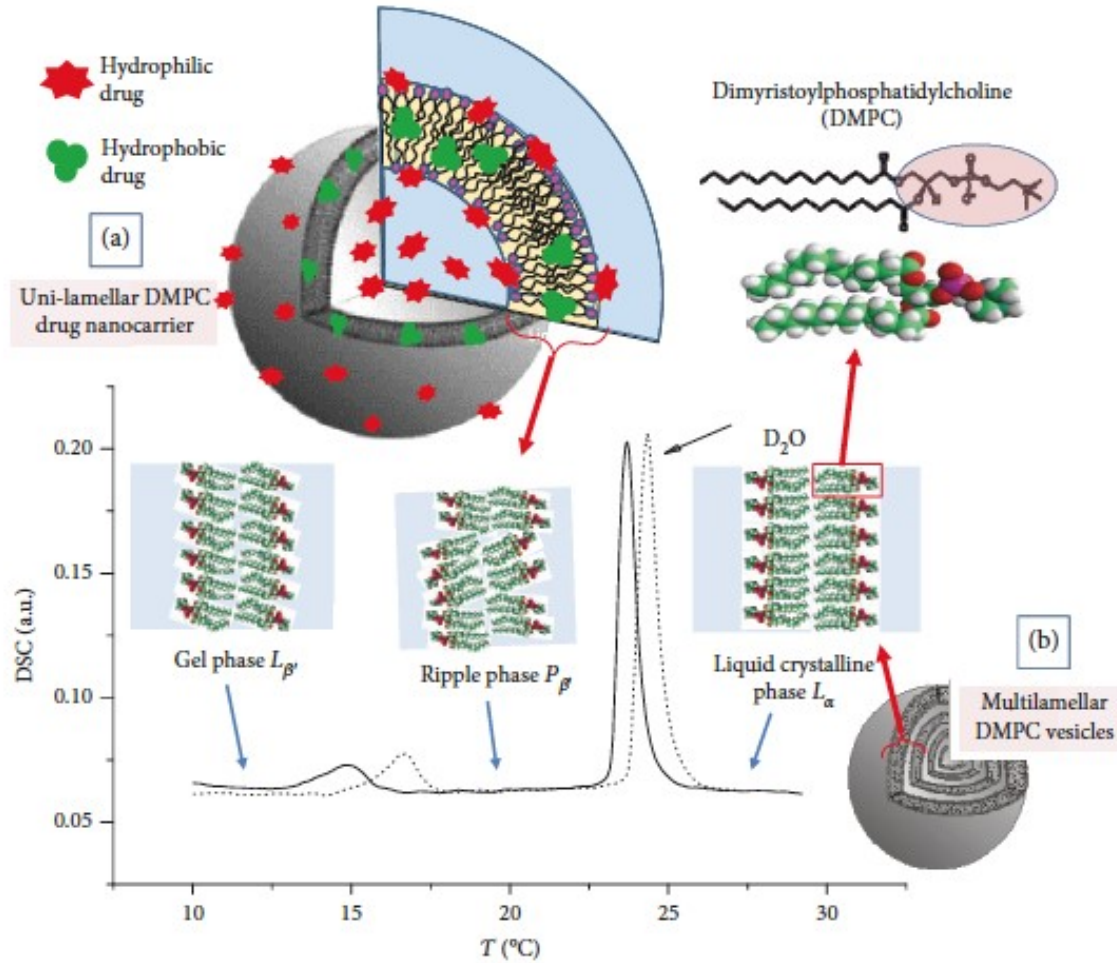


Figura 7: rappresentazione schematica di idrogel a base di Ca-Alginato

# LIPOSOMI

Il più grande gruppo di nanoformulazioni clinicamente approvate



<https://www.nature.com/articles/s41598-017-00957-4>

Figura 8: rappresentazione schematica di incapsulamento di farmaci idrofobici/idrofilici nel liposoma unilamellare DMPC(a).

Fasi caratteristiche e principali transizioni di un lipide multilamellare DMPC in acqua (e D<sub>2</sub>O) ottenuto da esperimenti DSC (b)

# DENDRIMERI

Classe di polimeri ottenuti con metodi di sintesi specifici

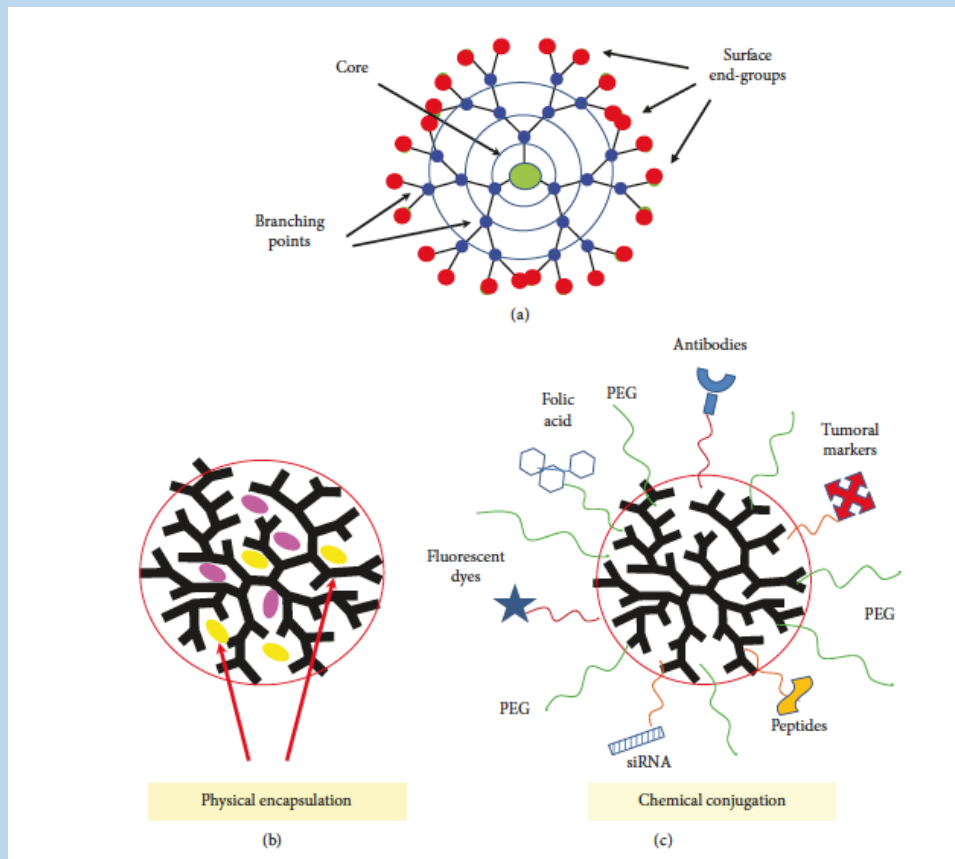


Figura 9: struttura di un dendrimero (a). Componenti attivi (e farmaci) sono intrappolati nella cavità interna (b) o coniugati ai gruppi funzionali superficiali del dendrimero (c).

Promettenti vettori per la terapia genica.

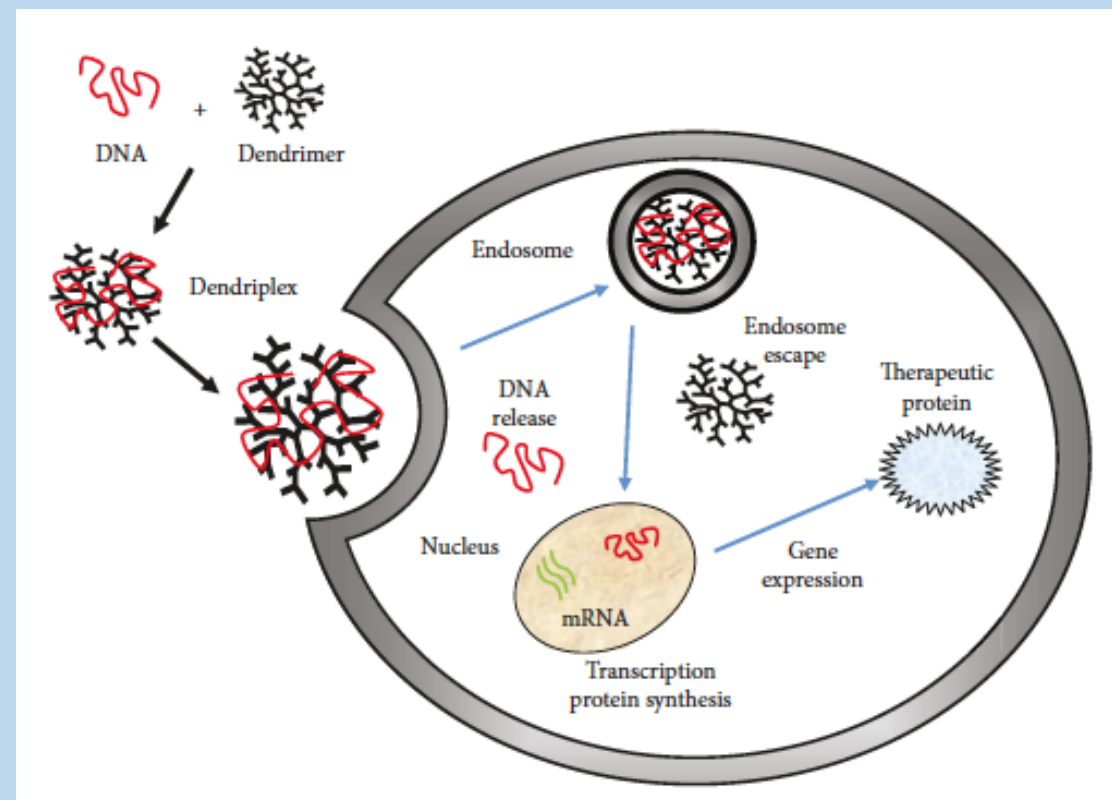


Figura 10: diagramma schematico per una possibile via nell'uso dei dendrimeri come vettori di consegna genica.



# NANOPARTICELLE INORGANICHE

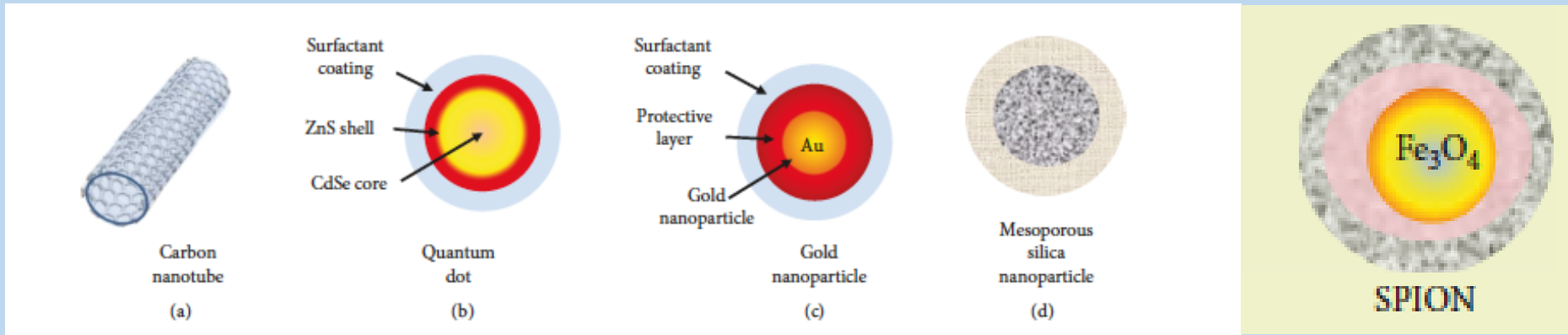
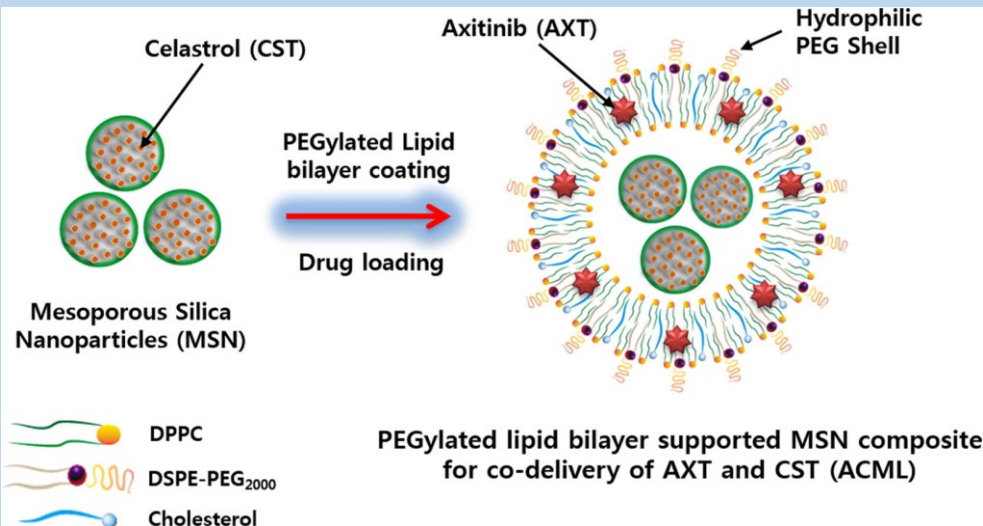
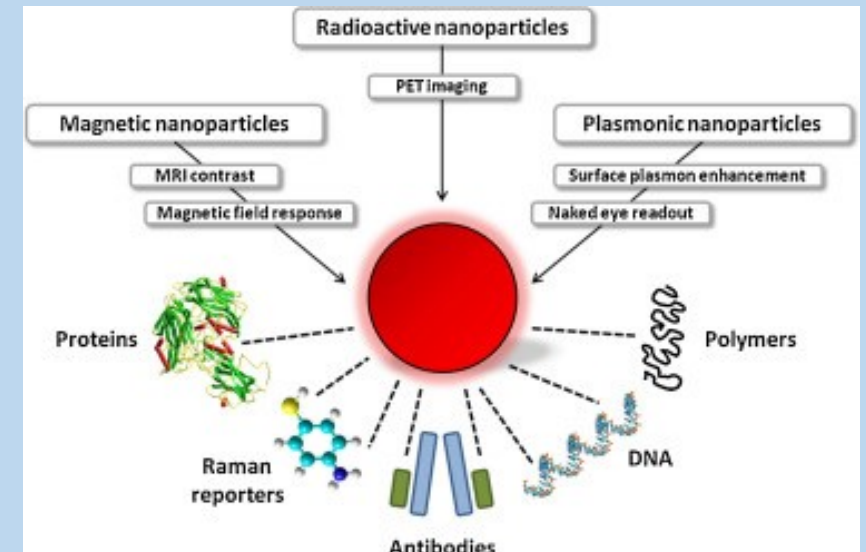


Figura 11: esempi di nanoparticelle inorganiche ( e metalliche) più impiegate: nanotubi di carbonio (a), punti quantici (b), nanoparticelle oro (c), nanoparticelle di silice mesopora (d) e spioni.



← Sistemi ibridi



<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1742706116302215>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1369702115002217>

# SVILUPPO CLINICO – MATERIALI APPROVATI

| Clinical products                           | Formulation  | Indication   | Company                  | Year                |
|---|--|--|--------------------------|---------------------|
| <i>Polymer-based nanoparticles</i>          |  |  |                          |                     |
| <b>Eligard</b>                              | Poly(allylamine hydrochloride)                                       | Chronic kidney disease   | Sanofi                   | 2000                |
|   | Leuprolide acetate and polymer PLGA (poly (DL-lactide-co-glycolide)) | Prostate cancer  | Tolmar                   | 2002                |
| <b>Estrasorb</b>                            | Micellar estradiol   | Menopausal therapy   | Novavax                  | 2003                |
| <b>Cimzia/certolizumab pegol</b>            | PEGylated antibody fragment (certolizumab)                           | Crohn's disease<br>Rheumatoid/psoriatic arthritis<br>Ankylosing spondylitis                            | UCB                      | 2008-2013           |
| <b>Genexol-PM</b>                           | mPEG-PLA micelle loaded with paclitaxel                              | Metastatic breast cancer   | Samyang Corporation      | 2007<br>South Korea |
| <b>Adynovate</b>                            | Polymer-protein conjugate (PEGylated factor VIII)                    | Hemophilia   | Baxalta                  | 2015                |
| <i>Lipid-based nanoparticles</i>            |  |  |                          |                     |
| <b>Doxil/Caelyx</b>                         | Liposomal doxorubicin  | Ovarian, breast cancer, Kaposi's sarcoma, and multiple myeloma   | Janssen                  | 1995-2008           |
| <b>DaunoXome</b>                            | Liposomal daunorubicin   | AIDS-related Kaposi's sarcoma  | Galen                    | 1996                |
| <b>Myocet</b>                               | Liposomal doxorubicin  | Combination therapy with cyclophosphamide in metastatic breast cancer                                  | Elan Pharmaceuticals     | 2000                |
| <b>Marqibo</b>                              | Liposomal vincristine  | Acute lymphoblastic leukemia   | Talon Therapeutics Inc.  | 2012                |
| <b>AmBisome</b>                             | Liposomal amphotericin B   | Fungal/protozoal infections  | Gilead Sciences          |                     |
| <b>Visudyne</b>                             | Liposomal verteporfin  | Choroidal neovascularisation, macular degeneration, wet age-related, myopia, and ocular histoplasmosis | Bausch and Lomb          | 2000                |
| <b>Onivyde</b>                              | Liposomal irinotecan   | Pancreatic cancer  | Merrimack                | 2015                |
| <i>Inorganic and metallic nanoparticles</i> |  |  |                          |                     |
| <b>INFed</b>                                | Iron dextran (low MW)  | Iron deficiency in chronic kidney disease (CKD)  | Sanofi Aventis           | 1957                |
| <b>Feridex/Endorem</b>                      | SPIO coated with dextran   | Imaging agent  | AMAG Pharmaceuticals     | 1996-2008           |
| <b>Venofer</b>                              | Iron sucrose   | Iron deficiency in chronic kidney disease (CKD)  | Luitpold Pharmaceuticals | 2000                |
| <b>GastroMARK; Intrem</b>                   | SPIO coated with silicone  | Imaging agent  | AMAG Pharmaceuticals     | 2001-2009           |
| <b>NanoTherm</b>                            | Iron oxide   | Glioblastoma   | MagForce                 | 2010                |

Tabella 1: Elenco delle più significative nanomedicine organiche (a base di lipidi e polimeri) e inorganiche (e metalliche) approvate dalla FDA.

Journal of Nanomaterials, vol. 2019, article ID 3702518, pag. 19

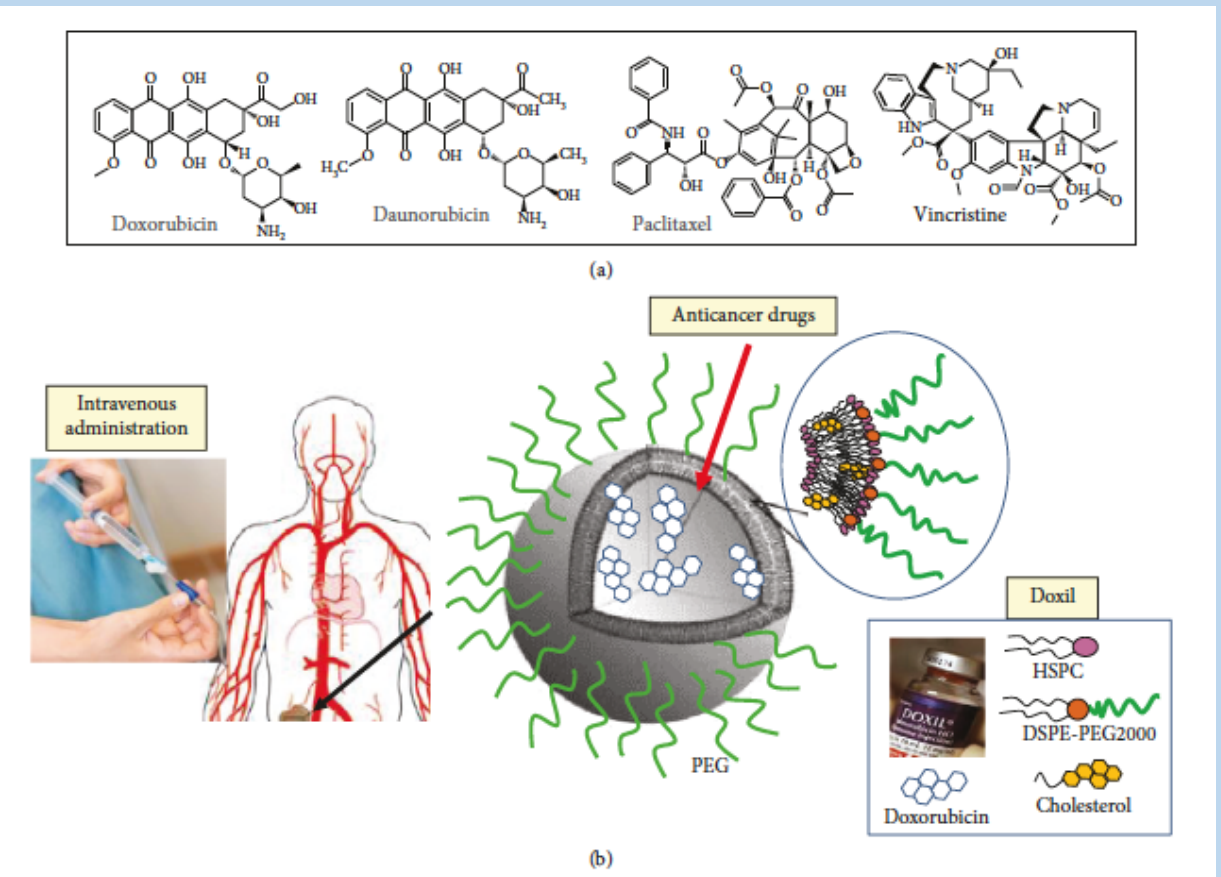


Figura 12: caratteristica principale delle formulazioni liposomiali PEGilate impiegate per somministrazione endovenosa di farmaci antitumorali (a). Abbiamo riportato anche i principali componenti della formulazione Doxil, una formulazione di Doxorubicina a base di liposomi PEGilati per il trattamento di sarcoma di Kaposi ovarico epiteliale.



*GRAZIE PER L'ATTENZIONE*