



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

---

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

**ASPETTI MODELLISTICI E SPERIMENTALI  
NELL'AMBITO DELLE "DRUG DELIVERY":  
ANALISI DELLO STATO DELL'ARTE DEGLI  
APPROCCI TERMOFLUIDODINAMICI**

*Modeling and experimental aspects in the field of "Drug delivery": an  
Analysis of the State of the Art of thermal fluid Dynamics Approaches*

Relatore:  
*Valerio D'Alessandro*

Tesi di Laurea di:  
*Delfina Del Vecchio*

A.A. 2023/2024

## Sommario

<b>INTRODUZIONE:</b> .....	3
<b>CAPITOLO 1: BASI DELLA FARMACOLOGIA</b> .....	4
<b>1.1 VIE ENTERALI</b> .....	4
1.1.1 Via orale .....	4
<b>1.2 VIE PARENTERALI SISTEMICHE</b> .....	5
1.2.1 Via Intravascolare .....	5
1.2.2 Via intramuscolare .....	5
1.2.3 Via cutanea .....	5
<b>1.4 ULTERIORI VIE</b> .....	6
<b>1.5 MECCANISMI</b> .....	6
<b>CAPITOLO 2: MICROFLUIDICA</b> .....	8
<b>2.1 I FLUSSI</b> .....	8
<b>2.2 FLUIDI NEWTONIANI E NON NEWTONIANI</b> .....	10
<b>2.3 NAVIER-STOKES</b> .....	12
<b>2.4 MODELLI DELLA DIFFUSIONE</b> .....	14
<b>CAPITOLO 3: MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE</b> .....	19
<b>3.1 RILASCIO TRANSDERMICO</b> .....	19
3.1.1 La pelle.....	19
3.1.2 Modello matematico .....	20
<b>3.2 VIA INTRANASALE</b> .....	23
3.2.1 Via respiratoria .....	23
3.2.2 Modello matematico .....	24
<b>3.3 METODO OFTALMICO</b> .....	26
3.3.1 Modello matematico .....	27
<b>CAPITOLO 4: CONTROLLO DEI FARMACI</b> .....	30
<b>4.1 MODELLO MATEMATICO DI CONTROLLO</b> .....	30
<b>4.2 MODALITA' DI TARGETING FARMACOLOGICO</b> .....	34
4.2.1 Ipertermia magnetica .....	36
4.2.2 Targeting passivo .....	37
<b>4.3 TARGETING NELLA BARRIERA EMATO-ENCEFALICA</b> .....	37
4.3.1 Targeting magnetico .....	39
<b>CAPITOLO 5: NANOPARTICELLE</b> .....	43
<b>5.1 I LIPIDI</b> .....	43

5.2 I LIPOSOMI.....	44
5.3 I POLIMERI .....	45
5.4 LE PROTEINE.....	45
5.5 NANOPARTICELLE ORGANICHE .....	46
5.6 NANOPARTICELLE INORGANICHE.....	46
5.7 RILASCIO DI FARMACI INNESCATO DAL CALORE TRAMITE LIPOSOMI TERMOSENSIBILI.....	46
5.7.1 Modello matematico .....	47
<b>CAPITOLO 6: INNOVAZIONI .....</b>	<b>52</b>
6.1 NUOVI APPROCCI.....	52
6.1.1 La luce .....	52
6.1.2 La stimolazione magnetica.....	53
6.1.3 Ultrasuoni .....	53
6.2 NANOROBOT .....	54
6.3 INTELLIGENZA ARTIFICIALE .....	54
6.4 PENETRAZIONE DEL FARMACO NELLA PARETE ARTERIOSA .....	56
6.4.1 Modello.....	56
6.4.2 Condizioni a contorno .....	58
<b>CONCLUSIONI.....</b>	<b>59</b>
<b>BIBLIOGRAFIA:.....</b>	<b>60</b>

## **INTRODUZIONE:**

Il rilascio controllato dei farmaci è un campo in rapida evoluzione nel panorama della farmacologia moderna, con un impatto significativo sulla qualità e l'efficacia delle terapie mediche. Questo approccio mira a migliorare l'efficienza dei trattamenti attraverso la somministrazione precisa e temporizzata dei principi attivi, garantendo un rilascio del farmaco in un tempo, luogo e dosaggio predefiniti all'interno del corpo. Tale precisione permette di mantenere costanti i livelli terapeutici del farmaco, riducendo al minimo gli effetti collaterali e aumentando l'aderenza del paziente al trattamento.

Negli ultimi anni, la ricerca nel campo del rilascio controllato ha portato allo sviluppo di nuovi sistemi di somministrazione che sfruttano avanzate tecnologie, come la microfluidica e le nanoparticelle. Questi sistemi sono in grado di trasportare i farmaci direttamente ai siti target, migliorando la biodisponibilità e riducendo il rischio di tossicità. Inoltre, la possibilità di regolare il rilascio del farmaco in risposta a stimoli specifici, come il pH, la temperatura o campi magnetici, rappresenta un ulteriore passo avanti verso una medicina sempre più personalizzata e su misura.

Questa tesi si propone di esplorare i principali modelli e meccanismi alla base del rilascio controllato dei farmaci, esaminando in dettaglio le diverse modalità di somministrazione e le tecnologie emergenti in questo campo. Attraverso un'analisi dei fenomeni di diffusione, trasporto e azione dei sistemi di drug delivery, verranno illustrati i vantaggi e le potenzialità offerte da queste innovazioni, con un focus particolare sull'impiego delle tecnologie microfluidiche e delle nanoparticelle.

L'obiettivo finale è di fornire una visione d'insieme delle attuali metodologie utilizzate nella somministrazione controllata dei farmaci, evidenziando come queste possano contribuire a migliorare significativamente i trattamenti medici e la qualità della vita dei pazienti.

## CAPITOLO 1: BASI DELLA FARMACOLOGIA

Il rilascio controllato di farmaci è una strategia terapeutica che mira a migliorare l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti farmacologici attraverso la somministrazione precisa e temporizzata dei principi attivi nel corpo, [1].

Questo approccio offre numerosi vantaggi rispetto alla somministrazione tradizionale, inclusa una riduzione della frequenza delle dosi, un miglioramento dell'aderenza al trattamento da parte del paziente e una minimizzazione degli effetti collaterali.

Le principali vie di somministrazione sistemica possono essere enterali (a livello del tratto digestivo) o parenterali (al livello del circolo ematico). Ad esse si affiancano modalità di somministrazione topica o regionale.

La somministrazione per via sottocutanea è di solito impiegata per ottenere una diffusione nel circolo lenta ed efficace; la via transcutanea invece è per lo più utilizzata ad uso topico e, per le caratteristiche del tessuto, serve per ottenere un assorbimento lento e costante dei farmaci che attraversano le membrane.

Una somministrazione venosa può causare effetti indesiderati che si possono invece evitare attraverso le vie intramuscolari o enterale.

### 1.1 VIE ENTERALI

Attraverso le vie enterali i farmaci possono essere somministrati in modo sicuro e semplice. L'assorbimento del farmaco avviene attraverso il passaggio nelle membrane cellulari; tuttavia, il farmaco è esposto a condizioni chimico-fisiche che possono alterare sia l'entità che la velocità dell'assorbimento.

Tra le varie vie, quella orale è la più efficace.

#### 1.1.1 Via orale

Il meccanismo principale che controlla il passaggio dei farmaci dal lume gastrointestinale al sangue è la diffusione passiva. Le somministrazioni per via orale possono essere:

- compresse a rilascio prolungato: formulate per rilasciare il farmaco lentamente nel tratto gastrointestinale, mantenendo livelli terapeutici costanti nel sangue.
- capsule a rilascio controllato: utilizzano materiali polimerici per regolare il rilascio del farmaco.

## **1.2 VIE PARENTERALI SISTEMICHE**

### **1.2.1 Via Intravascolare**

È la modalità migliore per ottenere rapidità di intervento e/o controllo rapido dell'efficacia. Uno dei più grandi vantaggi è che il farmaco viene immesso totalmente e direttamente nel circolo ematico e quindi la sua disponibilità a presentarsi nel suo sito di azione è legato al solo fatto di uscire dal letto capillare.

L'iniezione viene solitamente effettuata a livello venoso poiché l'uso della via arteriosa è limitato a quelle situazioni in cui si richiede che il farmaco si presenti in alte concentrazioni in un organo specifico.

La somministrazione può avvenire sia in forma di un unico bolo che per infusione continua a velocità controllata.

Questo tipo di somministrazione può però causare delle problematiche; infatti, una volta che il farmaco è stato somministrato non potrà essere più recuperato, a differenza della via orale che può essere recuperato inducendo al paziente vomito o facendo una lavanda gastrica. Un'ulteriore problematica è legata alla somministrazione troppo rapida del farmaco poiché potrebbe creare danni agli organi più perfusi come il cuore e il cervello. Embolismo e infezioni sono ulteriori complicazioni che possono essere indotte da somministrazione di farmaci attraverso la via endovenosa.

### **1.2.2 Via intramuscolare**

La somministrazione dei farmaci per via intramuscolare viene fatta iniettando una soluzione di farmaco nel tessuto muscolare; la scelta della sede dipende dalla quantità del liquido da iniettare, quella più utilizzata è il muscolo gluteo.

La velocità dell'assorbimento è strettamente legata al grado di irrorazione del muscolo.

### **1.2.3 Via cutanea**

La somministrazione per via cutanea può essere effettuata mediante iniezione sottocutanea o intradermica. L'uso più comune è la via sottocutanea in cui il farmaco viene iniettato nel tessuto connettivale sottocutaneo che è in grado di accumulare volumi più consistenti.

Anche questa via può presentare delle complicanze che sono dolore, ascesso o necrosi dovute alla somministrazione di farmaci irritanti.

## 1.4 ULTERIORI VIE

Ulteriori vie per il rilascio di farmaci possono essere quella inalatoria dove i farmaci vengono somministrati sotto forma di gas o di aerosol, oppure per via dermica o transcutanea nei distretti di facile accesso come pelle, occhi e orifici dove è possibile una somministrazione diretta del farmaco dall'esterno.

Tra gli esempi più diffusivi ci sono i cerotti transdermici che vengono applicati sulla pelle e rilasciano il farmaco in modo continuo nel flusso sanguigno attraverso la pelle.

## 1.5 MECCANISMI

Diversi fattori possono influenzare o meno l'assorbimento di un farmaco,[2]. Le proprietà chimico-fisiche sono sicuramente fattori da tenere in considerazione, tra queste bisogna tenere conto della solubilità.

Infatti, affinché un farmaco possa essere assorbito deve essere solubile in acqua, ma deve anche essere liposolubile per poter attraversare le membrane cellulari.

Per l'attraversamento delle membrane è importante anche la forma chimica; infatti, i farmaci non ionizzanti attraversano meglio le membrane lipidiche.

Possono quindi esserci diversi meccanismi di assorbimento:

- Diffusione passiva: Il farmaco si muove attraverso la membrana cellulare da un'area di alta concentrazione a una di bassa concentrazione senza bisogno di energia.
- Trasporto attivo: alcuni farmaci richiedono trasportatori specifici per attraversare le membrane cellulari. Questo processo utilizza energia (ATP) e può avvenire contro un gradiente di concentrazione. È caratteristico per nutrienti essenziali e alcuni farmaci simili a nutrienti.
- Diffusione facilitata: simile alla diffusione passiva, ma il farmaco utilizza proteine trasportatrici per attraversare le membrane cellulari. Non richiede energia, ma richiede la presenza di una proteina specifica.
- Endocitosi: in alcuni casi, le cellule possono inglobare il farmaco mediante vescicole di membrana. Questo processo è importante per farmaci di grandi dimensioni o per particelle.

Il rilascio controllato di farmaci rappresenta una frontiera avanzata nella farmacoterapia, combinando principi di chimica, biologia e ingegneria per ottimizzare i trattamenti e migliorare la qualità della vita dei pazienti.

## CAPITOLO 2: MICROFLUIDICA

Negli ultimi anni, a causa della miniaturizzazione dell'ambiente fluidico, la tecnologia della microfluidica offre sempre più opportunità per l'implementazione di processi di produzione di sistemi di somministrazione dei nano farmaci (NDDS), [3]. Gli NDDS sono formulazioni farmaceutiche con una dimensione delle particelle di 10-1000 nm, costituiti da farmaci e nanovettori di farmaci composti da materiali biocompatibili e biodegradabili. Rispetto alle tecniche tradizionali migliora la controllabilità e l'uniformità degli NDDS poiché attraverso le proprietà di miscelazione rapida e flusso laminare ottenute nei microcanali, possono sintonizzare le proprietà chimico-fisiche degli NDDS.

La microfluidica è la tecnologia che può elaborare e manipolare in modo preciso piccoli fluidi che hanno volumi che vanno da  $10^{-9}$  a  $10^{-18}$  L; è stata ampiamente applicata in vari campi come il rilevamento molecolare, l'analisi chimica, la sintesi dei farmaci e per gli NDDS che possono consegnare farmaci al sito desiderato e realizzare così il rilascio prolungato del farmaco, ridurre la tossicità e migliorare la biodisponibilità.

Lo studio della microfluidica è in rapida crescita ed un valido strumento con una grande varietà di opzioni che vanno dalle scienze di base fino ad arrivare alla ricerca biomedica e alla nanomedicina.

La microfluidica può essere divisa in due categorie: a flusso continuo o a flusso segmentato; quella a flusso continuo si concentra principalmente sul fluido miscibile, mentre quella a flusso segmentato si concentra sul flusso bifase dove si introduce un liquido o un gas immiscibile in uno miscibile. Entrambe le categorie possono controllare i vari parametri relativi al rilascio controllato dei farmaci.

### 2.1 I FLUSSI

La microfluidica è il campo di studio che riguarda il comportamento, il controllo e la manipolazione di fluidi che sono geometricamente vincolati a una scala molto piccola, solitamente sub-millimetrica.

In questi piccoli canali i fluidi si comportano in maniera diversa rispetto alle più intuitive condizioni macroscopiche. Ad esempio i fenomeni di superficie, come la tensione superficiale, diventano più significativi rispetto alle forze di volume come la gravità. Inoltre, in tale scala, il flusso del fluido tende ad essere laminare invece che turbolento, permettendo un controllo più preciso su come i fluidi si mescolano e reagiscono.

In generale, il regime fluidico è principalmente diviso in flusso laminare e flusso turbolento. Nel flusso laminare, il fluido scorre in strati paralleli e la velocità del fluido in qualsiasi punto è costante, mentre il flusso turbolento non mostra linee di flusso distinte, come presentato (figura 1).

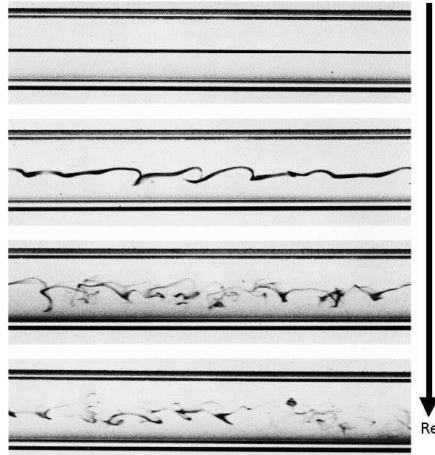


Figura numero 1: la figura rappresenta lo schema dei due tipi di flussi, quello laminare e quello turbolento, [4].

Il parametro che si usa per determinare la tipologia del flusso è il numero di Reynolds (Re):

$$Re = \frac{\rho u D_h}{\mu} \quad (1)$$

dove:

- $\rho$  è la densità del fluido ( $\text{kg}/\text{m}^3$ )
- $u$  è la velocità media (m/s)
- $\mu$  è la viscosità dinamica ( $\text{N}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ )
- $D_h$  è il canale nel quale scorre il fluido

A basse velocità di Reynolds ( $Re < 2000$ ), le forze viscosse giocano un ruolo dominante e si verifica un flusso laminare,[5]. Il fluido scorre in uno strato parallelo e la velocità del fluido in qualsiasi punto è costante; mentre a elevate velocità di Reynolds ( $Re > 4000$ ), la forza d'inerzia è dominante e si verifica un flusso turbolento senza linee di flusso distinte.

Il regime fluidico è quindi correlato alla densità del fluido, alla velocità del fluido, alla viscosità dinamica, all'area della sezione trasversale e al perimetro bagnato del canale. Un numero di Re basso può essere ottenuto aumentando la viscosità dinamica dei fluidi o diminuendo la densità del fluido e/o la velocità del fluido e/o il diametro idraulico del canale microfluidico. Le dimensioni dei canali microfluidici sono di solito nell'ordine dei micrometri; quindi, è possibile ottenere un Re più basso. Il Re è estremamente basso ( $Re < 100$ ) nei dispositivi microfluidici, e può essere raggiunto un flusso laminare. Poiché il flusso laminare mostra linee di flusso costanti, i fluidi nel dispositivo microfluidico possono essere manipolati con precisione e il trasferimento di massa è dominato dalla diffusione molecolare passiva e dall'advezione nel dispositivo microfluidico.

## 2.2 FLUIDI NEWTONIANI E NON NEWTONIANI

Un'ulteriore distinzione utile per lo studio dei fluidi è la loro classificazione in base alla viscosità.

Seguendo la legge di Newton possiamo distinguere i fluidi in Newtoniani e non Newtoniani.

Supponendo di intrappolare il fluido tra due piani, la legge in questione è:

$$\frac{F}{A} = \mu \frac{v}{d} \quad (2)$$

in cui:

- $F$ = forza tangenziale ( $\text{kg}\cdot\text{m}/\text{s}^2$ )
- $A$ =superficie dei due piani ( $\text{m}^2$ )
- $\mu$ = viscosità ( $\text{N}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ )
- $v$ = differenza di velocità tra i due piani ( $\text{m}/\text{s}$ )
- $d$  =distanza tra i due piani ( $\text{m}$ )

Questa legge si può anche scrivere come:

$$\tau = \eta(\dot{\gamma}) \quad (3)$$

La legge afferma che lo sforzo di taglio è direttamente proporzionale al gradiente della velocità, dove il coefficiente di proporzionalità è la viscosità del fluido. Questo significa che

la resistenza al movimento del fluido aumenta con l'aumentare dello sforzo di taglio o del gradiente di velocità. Questo vale per i fluidi newtoniani,[6].

Per i fluidi non-newtoniani dove la viscosità è una funzione della velocità di deformazione, [7]:

$$\tau = \eta(\dot{\gamma})\dot{\gamma} \quad (4)$$

Sono state proposte diverse equazioni costitutive che danno origine a vari modelli di fluidi non newtoniani in modo da esprimere la viscosità in funzione della velocità di deformazione.

Possiamo vedere la legge di Power-Law:

$$\eta = k\dot{\gamma}^{n-1} \quad (5)$$

La legge di Carreau:

$$\frac{\eta-\eta_0}{\eta_0-\eta_\infty} = \frac{1}{[1+(\lambda\dot{\gamma})^2]^{(1-n)/2}} \quad (6)$$

Queste due formule saranno analizzate meglio nella sezione successiva in relazione al sangue.

In fine il modello di Bingham è definito a velocità di taglio basse come:

$$\frac{1}{2}(\tau:\tau) \leq \tau_0^2, \quad \dot{\gamma} = 0 \quad (7)$$

e a velocità di taglio elevate come:

$$\frac{1}{2}(\tau:\tau) > \tau_0^2, \quad \tau = \left(\eta + \frac{\tau_0}{\dot{\gamma}}\right)\dot{\gamma} \quad (8)$$

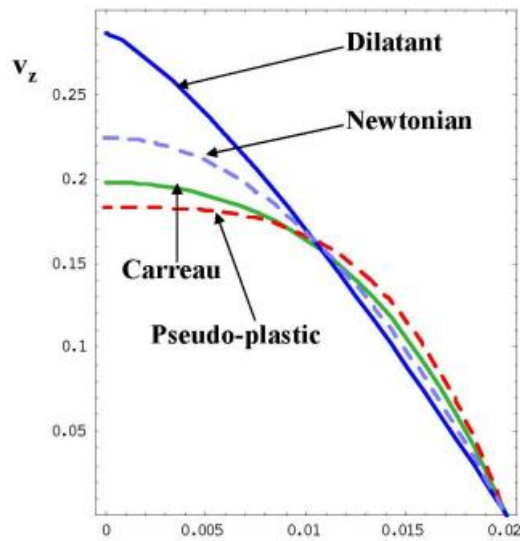


Figura numero 2: Lo schema rappresenta l'andamento della velocità di diffusione dei diversi modelli di fluidi non-newtoniani,[6].

## 2.3 NAVIER-STOKES

Per studiare il trasporto di sostanze nel sangue, è importante analizzare come il sangue scorre all'interno di cavità molto piccole come le vene,[8].

La legge che spiega questo funzionamento è la legge di Navier-Stokes.

Le equazioni di Navier-Stokes sono una serie di equazioni differenziali che descrivono il moto dei fluidi. La forma generale per un fluido incomprimibile è:

$$\rho \left( \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} + (\mathbf{v} \cdot \nabla) \mathbf{v} \right) = -\nabla p + \mu \nabla^2 \mathbf{v} + \mathbf{f} \quad (9)$$

dove:

- $\rho$  è la densità del fluido ( $\text{kg}/\text{m}^3$ )
- $\mathbf{v}$  è il vettore velocità ( $\text{m}/\text{s}$ )
- $t$  è il tempo (s)
- $p$  è la pressione ( $\text{N}/\text{m}^2$ )
- $\mu$  è la viscosità dinamica ( $\text{N}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ )
- $\mathbf{f}$  è il vettore delle forze esterne applicate (N)

La legge di Navier-Stokes è fondamentale per descrivere il comportamento dei fluidi, incluso il sangue, in diverse condizioni di flusso.

Tuttavia, il sangue è un fluido complesso che presenta alcune particolarità rispetto ai fluidi newtoniani classici, il che rende necessario adattare la teoria per descriverne il comportamento in modo accurato,[9].

Il sangue è un fluido non newtoniano che si comporta diversamente da un fluido newtoniano in quanto la sua viscosità non è costante ma varia a seconda delle condizioni di flusso.

Tra le caratteristiche del sangue abbiamo la sua composizione in quanto è composto da plasma e cellule come globuli rossi, globuli bianchi e piastrine. Un'altra caratteristica è la viscosità; questa dipende dal tasso di taglio ed è quindi non lineare. Se il tasso di taglio è elevato il sangue si comporta più come un fluido newtoniano, invece a tassi di taglio bassi mostra caratteristiche di tipo pseudoplastico o tixotropico.

È fondamentale citare gli effetti di sospensione in quanto la presenza di cellule rende il sangue una sospensione stessa che può causare l'aggregazione dei globuli rossi, influenzando così sul comportamento del flusso.

Data quindi la natura del sangue, le equazioni di Navier-Stokes vengono spesso modificate o combinate con altri modelli per descriverne al meglio il comportamento.

Tra i modelli più usati per descrivere la viscosità del sangue possiamo vedere i modelli di Casson, Carreau e di Power-law,[10].

Il modello di Casson che si esprime come:

$$\tau^{0.5} = \tau_0^{0.5} + (\eta\dot{\gamma})^{0.5} \quad (10)$$

Dove:

- $\tau$  è lo sforzo di taglio ( $P_a$ )
- $\tau_0$  è lo sforzo di taglio di resa ( $P_a$ )
- $\eta$  è la viscosità di plastica ( $P_a \cdot s$ )
- $\dot{\gamma}$  è il tasso di taglio ( $s^{-1}$ )

Questo modello riconosce che il sangue ha un valore di soglia sotto il quale non fluisce ed è rilevante per il sangue che fluisce a basse velocità dove l'aggregazione dei globuli rossi ha un ruolo significativo.

Un secondo modello di cui usufruisce la legge di Navier-stokes è il modello di Carreau; questo modello descrive la viscosità in funzione del tasso di taglio e la formula è:

$$\eta(\dot{\gamma}) = \eta_{\infty} + (\eta_0 - \eta_{\infty})[1 + (\lambda\dot{\gamma})^2]^{(n-1)/2} \quad (11)$$

Dove:

- $\eta(\dot{\gamma})$  è la viscosità apparente
- $\eta_0$  è la viscosità a basso tasso di taglio
- $\eta_{\infty}$  è la viscosità a alto tasso di taglio
- $\lambda$  è il tempo di rilassamento
- $n$  è l'indice di comportamento del fluido

L'ultimo modello è quello di Power-Law dove la viscosità varia in funzione del tasso di taglio secondo una relazione di potenza. L'equazione è:

$$\tau = k(\dot{\gamma})^n \quad (12)$$

Dove:

- $\tau$  è lo sforzo di taglio
- $k$  è la consistenza del fluido
- $n$  è l'indice di flusso.

In particolare, se  $n=1$  il fluido viene considerato newtoniano, se  $n<1$  il fluido è pseudoplastico e se  $n>1$  il fluido è dilatante.

## 2.4 MODELLI DELLA DIFFUSIONE

La diffusione e il trasporto molecolare possono essere spiegati da vari fenomeni,[11].

La diffusione molecolare può essere rappresentata dal moto browniano, cioè le molecole si trasportano da una concentrazione più alta a una più bassa, risultando in una miscelazione graduale tra i precursori.

Il moto browniano si può spiegare come risultato delle collisioni incessanti tra le particelle sospese e le molecole del fluido circostante,[3]. Queste molecole del fluido sono in perpetuo movimento a causa della loro energia termica. Ogni volta che una particella sospesa viene colpita da una molecola del fluido, subisce una piccola spinta. Poiché queste

collisioni avvengono in modo casuale e da tutte le direzioni, il movimento risultante della particella appare irregolare e caotico.

Il numero di Péclet ( $Pe$ ) può essere un ulteriore parametro per la diffusione molecolare poiché riflette una grandezza relativa al tasso di convezione e al tasso di diffusione.

$$Pe = \frac{uL}{D} \quad (13)$$

dove:

- $u$  è la velocità del fluido (m/s)
- $L$  è la distanza di diffusione (m)
- $D$  è il coefficiente di diffusione

In particolare, se  $Pe \ll 1$  il trasporto diffusivo è dominante rispetto a quello convettivo; questo significa che le particelle si diffondono più rapidamente di quanto vengano trasportate dal movimento del fluido. Viceversa, se  $Pe \gg 1$  il trasporto convettivo è dominante; invece, se  $Pe \approx 1$  il trasporto convettivo e quello diffusivo sono comparabili.

Le leggi più importanti sono la legge di Fick e quella di convezione.

La legge di Fick è fondamentale nello studio del trasporto di molecole attraverso le membrane biologiche e il sangue; nello specifico nel campo del rilascio controllato dei farmaci descrive il processo di diffusione di un farmaco da una regione che presenta una maggiore concentrazione ad una con concentrazione minore.

In particolare, possiamo distinguere la prima legge di Fick,[11]:

$$F = -D \cdot \frac{\partial C}{\partial x} \quad (14)$$

dove

- $F$  è la portata diffusa per unità di area della sezione ( $kg/(m^2 \cdot s)$ )
- $C$  è la concentrazione delle specie diffondenti ( $kg/m^3$ )
- $D$  è il coefficiente di diffusione ( $m^2/s$ )
- $\frac{\partial C}{\partial x}$  è il gradiente di concentrazione lungo la direzione  $x$  ( $kg/m^4$ )

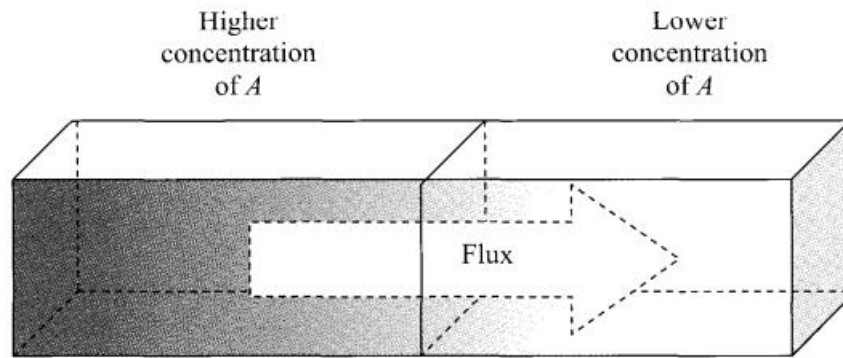


Figura numero 3: La figura mostra il passaggio delle particelle dalla zona più concentrata a quella meno concentrata,[11].

Essa descrive il flusso di diffusione attraverso una superficie affermando che è proporzionale al gradiente di concentrazione attraverso quella superficie.

La seconda invece è:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \left( \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial z^2} \right) \quad (15)$$

dove:

- $c$  è la concentrazione delle specie diffondenti
- $t$  è il tempo
- $D$  è il coefficiente di diffusione
- $x, y$  e  $z$  sono le coordinate spaziali

A differenza della prima, la seconda legge descrive l'evoluzione temporale della distribuzione di concentrazione di un soluto.

Per ciascun tipo di sistema di somministrazione del farmaco devono essere rispettate delle condizioni "iniziali e a contorno". Le condizioni iniziali riguardano la distribuzione iniziale delle specie diffusive, e se questa è omogenea, la trattazione risulterà più semplice.

Le condizioni a contorno riguardano invece le condizioni di diffusione ai confini del sistema; se le dimensioni del dispositivo sono costanti nel tempo i confini vengono detti "stazionari", al contrario, se dipendono dal tempo, le condizioni vengono dette "in movimento".

Un ulteriore aspetto molto importante durante la risoluzione della seconda legge è la variazione o meno del coefficiente di diffusione, se  $D$  è costante la trattazione, sarà più semplice.

L'ultimo modello che vedremo per quanto riguarda la diffusione di particelle nel sangue è il modello di convezione-diffusione,[12].

Per la diffusione si utilizza la legge di Fick scritta come:

$$J = -D\nabla c \quad (16)$$

con  $D$  che è il coefficiente di diffusione e  $\nabla c$  che è il gradiente di concentrazione.

Per la convezione invece si usa:

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \nabla \cdot (\mathbf{u}C) = 0 \quad (17)$$

dove:

- $C(x,t)$  è la concentrazione, in questo caso del farmaco, nel fluido
- $u$  è la velocità del fluido
- $\nabla \cdot (\mathbf{u}C)$  è il termine di convezione

Attraverso poi un bilancio di massa dove si considera la variazione della concentrazione nel tempo, si ottiene:

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \nabla \cdot (\mathbf{u}c) = \nabla \cdot (D\nabla C) + R \quad (18)$$

dove:

- $\frac{\partial c}{\partial t}$  rappresenta la variazione di concentrazione nel tempo ( $\text{kg}/(\text{m}^3 \cdot \text{s})$ )
- $\nabla \cdot (\mathbf{u}c)$  è il termine convettivo ( $\text{kg}/(\text{m}^3 \cdot \text{s})$ )
- $\nabla \cdot (D\nabla C)$  è il termine diffusivo ( $\text{kg}/(\text{m}^3 \cdot \text{s})$ )
- $R$  rappresenta la produzione o consumo di massa ( $\text{kg}/(\text{m}^3 \cdot \text{s})$ )

La legge della convezione è molto importante per poter somministrare i farmaci in maniera mirata nel corpo in quanto attraverso questo meccanismo il farmaco può percorrere distanze significative all'interno del corpo.

## CAPITOLO 3: MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

Vediamo ora nello specifico alcune delle modalità di somministrazione di un farmaco introdotte dal punto di vista biologico nel primo capitolo.

### 3.1 RILASCIO TRANSDERMICO

Il rilascio transdermico è una somministrazione indolore di farmaci che presenta numerosi vantaggi; tra questi ci sono quelli che evitano l'assorbimento gastrointestinale, attraverso la pelle il farmaco entra nella circolazione sistemica senza passare dal sistema portale e attraverso il fegato,[13]. Il fenomeno evita quindi quello che viene chiamato "fenomeno di primo passaggio" dove il fegato potrebbe ridurre la quantità di agente intatto.

La somministrazione transdermica sotto un controllo adeguato della velocità potrebbe ridurre al minimo l'ingresso del farmaco nel flusso sanguigno, gli effetti collaterali indesiderati sono principalmente associati ai picchi dei livelli plasmatici.

Questo tipo di somministrazione può essere utile per farmaci con bassi indici terapeutici, cioè quelli per i quali la concentrazione tossica nel plasma è prossima al livello clinico.

#### 3.1.1 La pelle

La pelle umana è costituita da 3 principali strati distinti: l'epidermide che è lo strato più esterno, il derma che è uno strato intermedio e l'ipoderma sottocutaneo (figura 3),[13].

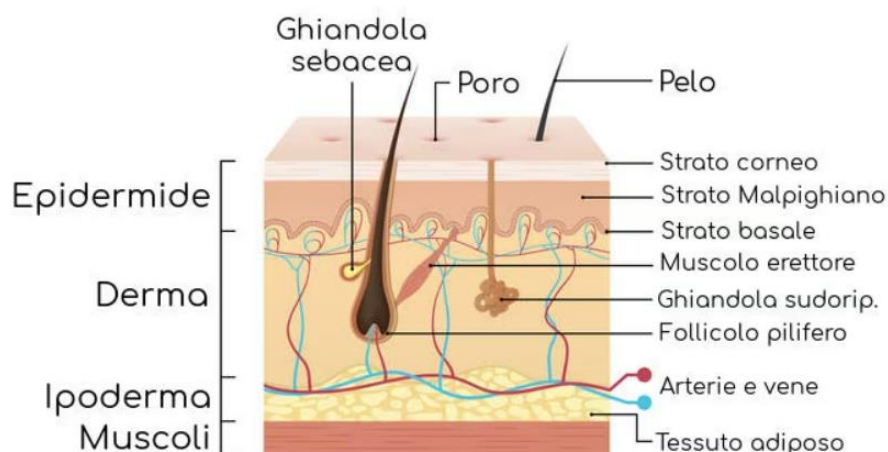


Figura numero 4: La figura illustra la stratificazione della pelle,[13].

L'epidermide può essere a sua volta suddivisa in 5 strati dal più profondo al più superficiale: strato basale, strato spinoso, strato granuloso, strato lucido e strato corneo (SC).

Nel processo di rilascio del farmaco lo strato più importante è lo strato corneo in quanto, solitamente, costituisce la fase limitante o più lenta del processo; questo perché è composto principalmente da proteine cheratiniche ottenute dalle cellule morte dei cheratinociti nello strato cutaneo. In questa zona i farmaci ad alto peso molecolare non possono passare attraverso le membrane, ma solo i farmaci a basso peso molecolare (<500 Da).

Dopo lo strato dell'epidermide lo strato del derma è posizionato nella zona centrale della pelle e comprende i vasi sanguigni, ghiandole sebacee, capillari linfatici ecc. e proprio in questo strato dove vengono assorbiti i farmaci.

Infine, lo strato dell'ipoderma è costituito da tessuto connettivo lasso e da grasso ed agisce come strato protettivo contro l'accumulo di calore ed energia.

Esistono due vie principali per la somministrazione: la via trans-epidermica e quella trans-follicolare (shunt). La prima è quella più diffusa. La via trans-epidermica consente la diffusione di sostanze a basso peso molecolare sia in maniera intracellulare che intercellulare attraverso cellule dell'epidermide.

La seconda via, invece, bypassa lo strato corneo utilizzando i dotti sudoripari e i follicoli piliferi come shunt di percorso; il percorso dello shunt accelera l'insorgenza delle risposte terapeutiche.

### **3.1.2 Modello matematico**

Solitamente un farmaco, per essere rilasciato, viene inserito all'interno di un veicolo che funge da fonte esterna. Per le situazioni in cui il farmaco è completamente disciolto nel veicolo possiamo vedere il modello di Guy e Hadgraft,[14].

Come già detto nel secondo capitolo, il trasporto dei farmaci è governato dalla seconda legge di Fick che descrive i profili di concentrazione del farmaco nel veicolo (C1) e nella membrana della pelle (C2):

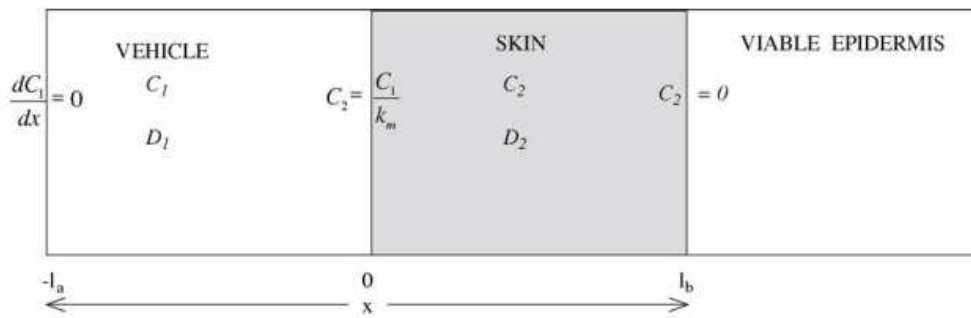


Figura numero 5: illustra in modo schematico il passaggio del farmaco nella pelle. Il sistema è costituito da una cellula donatrice o veicolo di spessore “ $l_a$ ” seguita da una membrana cutanea di spessore “ $l_b$ ”, [14].

$$\frac{\partial c_1}{\partial t} = \frac{D_1 \partial^2 c_1}{\partial x^2}, \quad -l_a \leq x \leq 0 \quad (19)$$

$$\frac{\partial c_2}{\partial t} = \frac{D_2 \partial^2 c_2}{\partial x^2}, \quad 0 \leq x \leq l_b \quad (20)$$

dove  $D_1$  e  $D_2$  sono i coefficienti di diffusione rispettivamente del veicolo e della pelle ( $\mu m^2 s^{-1}$ );  $l_a$  e  $l_b$  sono rispettivamente lo spessore del veicolo e lo spessore della pelle e  $x$  è una variabile spaziale ( $\mu m$ ).

Assumiamo che inizialmente la membrana non contenga il farmaco e che questo sia distribuito uniformemente nel veicolo, valgono le seguenti condizioni iniziali:

$$C_1(x, 0) = C_{1,0} \quad (21)$$

$$C_2(x, 0) = 0 \quad (22)$$

Dove  $C_{1,0}$  è la concentrazione iniziale del farmaco nel veicolo.

Le equazioni (21) e (22) hanno inoltre le seguenti condizioni a contorno:

$$\frac{\partial C_1(-l_a, t)}{\partial x} = 0 \quad (23)$$

$$D_1 \frac{\partial C_1}{\partial x}(0, t) = D_2 \frac{\partial C_2}{\partial x}(0, t) \quad (24)$$

$$C_1(0, t) = k_m C_2(0, t) \quad (25)$$

$$C_2(l_b, t) = 0 \quad (26)$$

L'equazione (23) è una condizione a contorno a flusso pari a zero che tiene conto dell'assenza del trasporto del farmaco. L'equazione (24) corrisponde ad una condizione di continuità del flusso al confine tra il veicolo e la membrana. La (25) è una condizione di equilibrio mentre la (26) si riferisce ad una perfetta condizione di assorbimento. In particolare, nella (25) troviamo il coefficiente  $k_m$  detto "coefficiente di ripartizione" e varia a seconda del tipo di farmaco e al solvente.

Secondo il lavoro di Guy e Hadgraft, e attraverso la normalizzazione delle variabili, il sistema risulta essere:

$$\frac{\partial U_1}{\partial \tau} = \rho \frac{\partial^2 U_1}{\partial \hat{x}^2}, \quad -1 \leq \hat{x} \leq 0 \quad (27)$$

$$\frac{\partial U_2}{\partial \tau} = \rho \frac{\partial^2 U_2}{\partial X^2}, \quad 0 \leq X \leq 1 \quad (28)$$

Dove  $U_1 = \frac{C_1}{C_{1,0}}$ ,  $U_2 = \frac{C_2}{C_{1,0}}$ ,  $p = \frac{D_1 l_b^2}{D_2 l_a^2}$ ,  $\tau = \frac{D_2}{l_b^2} t$ ,  $\hat{x} = \frac{x}{l_a}$ ,  $X = \frac{x}{l_b}$

Nello specifico  $\rho$  è un parametro adimensionale,  $U_1$  è la concentrazione adimensionale del farmaco nel veicolo,  $U_2$  è la concentrazione adimensionale del farmaco nella pelle,  $x$  è una variabile spaziale in  $\mu m$ ,  $\tau$  è un parametro adimensionale del tempo e infine  $\hat{x}$  e  $X$  sono variabili adimensionali dello spazio.

## 3.2 VIA INTRANASALE

Negli ultimi anni sono diventati sempre più importanti gli studi riguardante l'assorbimento dei farmaci per via intranasale, utile soprattutto per quei farmaci che non possono essere somministrati oralmente,[15].

La somministrazione intranasale di farmaci rappresenta un approccio non invasivo ed efficiente utilizzato soprattutto per il trattamento di patologie locali, sistema nervoso centrale e malattie sistemiche.

### 3.2.1 Via respiratoria

L'interfaccia anatomica tra le vie aeree e l'epitelio polmonare è costituita da un doppio strato di fluido, uno costituito da muco altamente viscoso e un altro più acquoso periciliare (PCI).

Le cellule caliciformi che secernono il muco sono presenti in tutto il tratto respiratorio e sono più abbondanti nelle prime zone polmonari, cioè nella trachea e nei bronchi. Ai livelli più profondi delle vie respiratorie, la regione alveolare non ha alcun strato di muco.

La rete aggrovigliata di mucine (glicoproteina) nello strato di muco dà origine ad uno strato che si comporta come un gel viscoelastico che viene approssimato con un fluido non newtoniano.

Per poter trattare una malattia polmonare è necessario tenere conto delle proprietà reologiche del muco polmonare, inoltre bisogna considerare le particelle del farmaco che devono avere determinate proprietà per passare attraverso il muco in modo rapido ed efficiente.

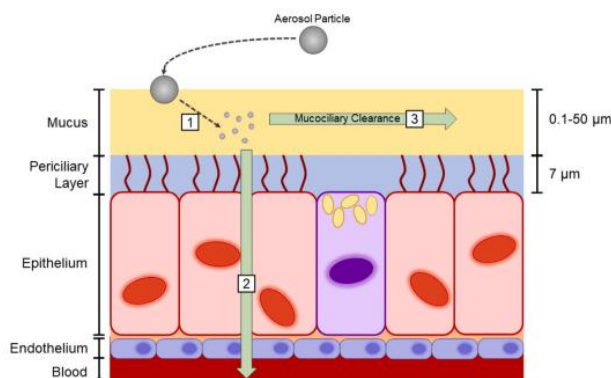


Figura numero 6: metodi di rimozioni delle particelle dalla mucosa polmonare,[15].

### 3.2.2 Modello matematico

In questo studio i flussi di muco e il PCL sono considerati laminari e comprimibili,[16].

Le nanoparticelle sono modellate come una specie diluita e continua. I flussi mucosi carichi di nanoparticelle vengono simulati risolvendo le equazioni che le governano, comprese le leggi di conservazione della massa e del momento.

L'equazione di convezione-diffusione per le concentrazioni di particelle e per i possibili prodotti generati dalla reazione che avviene all'interno della mucosa, è:

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} + \nabla \cdot (-D_i \nabla c_i) + \mathbf{u} \nabla c_i = R_i \quad (29)$$

dove:

- $c_i$  è la concentrazione della specie  $i$
- $D_i$  è la diffusività della specie
- $u$  è la velocità del fluido

Il primo termine rappresenta l'accumulo in dominio, il secondo rappresenta il trasporto diffusivo, il terzo quello convettivo e infine il lato destro dell'equazione rappresenta la produzione o consumo di specie come risultato delle reazioni chimiche.

Il termine  $R_i$  è quindi definito come il tasso di produzione netto della specie  $i$ ; se non si verifica alcuna reazione  $R_i=0$ . Tra le ipotesi fatte per formulare questo modello c'è la densità costante per i due strati, velocità costante e diffusività equivalente attraverso i diversi strati.

Per diffusività delle particelle sferiche in soluzione si usa l'equazione di Stokes-Einstein:

$$D_0 = \frac{k_b T}{6\pi\mu r_s} \quad (30)$$

dove:

- $k_b$  è la costante di Boltzmann
- $T$  è la temperatura
- $\mu$  è la viscosità dinamica del solvente
- $r_s$  è il raggio di Stokes della particella di soluto

Poiché le mucine forniscono un ostacolo sterico (fenomeno prodotto dalla repulsione elettrostatica degli atomi e dei legami che formano una molecola) alla diffusione viene considerato un fattore di correzione per il risultato di Stokes- Einstein:

$$\frac{D}{D_0} = \exp(-0.84f^{1.09}) \exp(-a\phi^b) \quad (31)$$

dove:

- $\phi$  è la frazione volumetrica della fibra
- $f$  è la frazione volumetrica che dipende dal raggio della fibra e dal raggio del soluto
- $a$  e  $b$  sono fattori di adattamento

Poiché il muco è descritto come un idrogel, la diffusività è descritta come una funzione della dimensione delle fibre piuttosto che di pori. Si risolve quindi, per una diffusività  $D$  di un soluto che si muove attraverso il muco e il PCL utilizzando una correlazione che tiene conto sia delle interazioni steriche che idrodinamiche.

Il regime di flusso nelle vie aeree è aperto, il muco si muove quindi attraverso il flusso del canale aperto e scorre senza essere guidato dalla pressione.

Considerando la relazione tra la viscosità del muco e la velocità di taglio possiamo modellare lo strato di muco come un fluido di Carreau.

L'equazione governante quindi è:

$$\mu_{eff}(\dot{\gamma}) = \mu_{inf} + (\mu_0 - \mu_{inf})(1 + (\sigma\dot{\gamma})^2)^{\frac{n-1}{2}} \quad (32)$$

dove:

- $\mu_{eff}$  è riferito allo strato di muco
- $\dot{\gamma}$  è la velocità di taglio
- $\mu_{inf}$  è la viscosità a velocità di taglio infinita
- $\mu_0$  è la viscosità a velocità di taglio 0
- $\sigma$  è il parametro di assottigliamento del muco (s)
- $n$  esponente del modello di Carreau (s)

L'equazione di Navier-Stokes non è in grado di tener correttamente conto della fluidodinamica non newtoniana. Le particelle di farmaco sono trattate come specie diluite per scopi modellistici; la specie diluita entra nelle vie aeree con una concentrazione costante applicata all'interfaccia aria-muco che rende possibili le simulazioni in stato stazionario.

### 3.3 METODO OFTALMICO

Un ulteriore metodo, non citato nel primo capitolo, è la via oculare,[17].

La maggior parte dei farmaci oftalmici vengono applicati localmente sottoforma di colliri. Il tipico schema di somministrazione è quello dell'ingresso impulsivo del farmaco, seguito da un rapido declino della concentrazione nelle lacrime.

Una terapia adeguata con i colliri può essere ottenuta fornendo un'ampiezza sufficiente dell'impulso in modo che il suo effetto sia prolungato in un periodo di tempo utile, oppure somministrando applicazioni più frequenti ma con impulsi minori.

Molti sistemi di somministrazione incorporano un farmaco distribuito in modo omogeneo all'interno di una matrice idrofila. Le lacrime possono entrare nella matrice di questi sistemi quando vengono poste nel cul-de-sac dell'occhio e attraverso un'azione di lisciviazione rimuovono rapidamente il farmaco solubile; quindi, dopo l'esposizione del sistema alle lacrime la velocità di rilascio del farmaco è inizialmente elevata, ma diminuisce rapidamente. Esistono numerosi approcci come l'uso di matrice pre-impregnate e gel solubili, ungenti, emulsioni e sospensioni; hanno tutti però un modello di rilascio simile. Il modello di rilascio teorico è:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left( \frac{D_t}{l^2 \pi} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (33)$$

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \exp\left(-\frac{\pi^2 D_t}{l^2}\right) \quad (34)$$

dove:

- $M_t$  rappresenta la massa del farmaco rilasciato dopo il tempo  $t$
- $M_\infty$  rappresenta la massa del farmaco rilasciata dopo un tempo infinito
- $l$  è lo spessore del dispositivo
- $D$  è il coefficiente di diffusione del farmaco nella matrice

La prima equazione vale per il primo 60% del farmaco, l'equazione 2 è valida per il finale 60%, entrambe danno risultati simili per il 20% centrale del rilascio del farmaco.

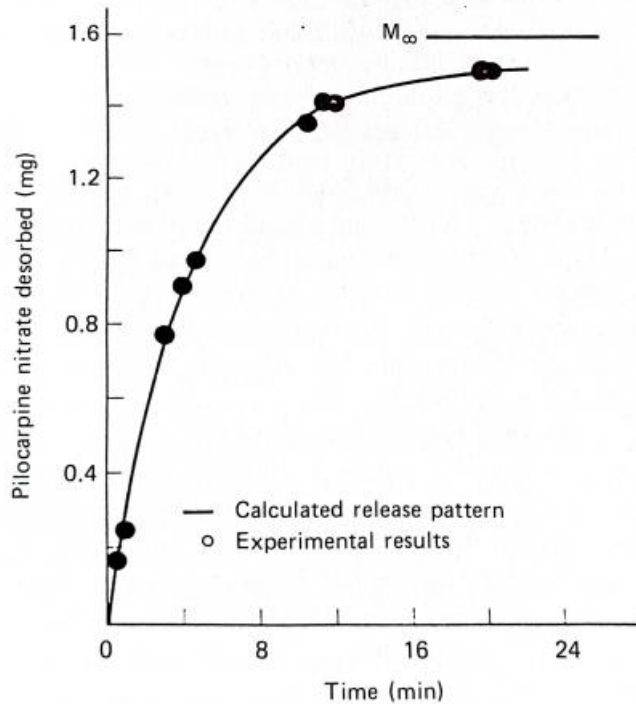


Figura numero 7: illustrazione dell'assorbimento del farmaco,[16].

Come si può vedere dall'immagine, il 90% del farmaco viene assorbito entro i primi 20-30 minuti.

### 3.3.1 Modello matematico

Possiamo dividere l'occhio in segmenti diversi comprendenti: la cornea ( C ), la cavità anteriore ( A ), la sclera ( S ), Cristallino ( L ) e la cavità vitrea ( V ),[18].

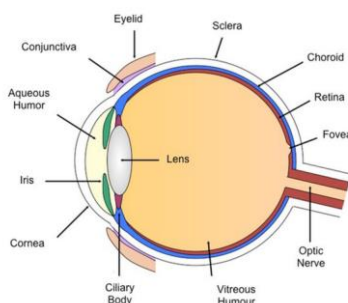


Figura numero 8: illustra l'anatomia dell'occhio umano,[17].

L'iride in particolare separa la camera anteriore e la posteriore dalla cavità anteriore. L'umore acqueo, che viene prodotto nel livello posteriore del corpo ciliare, scorre dalla parte posteriore a quella anteriore della camera passante per la pupilla. L'equazione stazionaria di Navier-Stokes viene utilizzata per simulare il movimento dell'umore acqueo all'interno della cavità anteriore:

$$\rho_A(\mathbf{u}_A \cdot \nabla \mathbf{u}_A) = -\nabla p_A + \mu_A \nabla^2 \mathbf{u}_A + \rho_A g \quad (35)$$

dove:

- $\rho_A = 996 \text{ kg/m}^3$  è la densità dell'umore acqueo
- $u_A$  è la velocità (m/s)
- $p_A$  è la pressione (mmHg)
- $\mu_A = 1 \times 10^{-3} \text{ kg/(m} \cdot \text{s)}$  è la viscosità dinamica
- $g = 9.8 \text{ m/s}^2$  è l'accelerazione di gravità

Questo modello descrive il rilascio del farmaco potenziato da un campo elettrico che comprende una fonte di alimentazione e due elettrodi.

Il principio elettrico di base segue il modello della ionoforesi dove ioni con la stessa carica si respingono e ioni con carica opposta si attraggono. Le sostanze ionizzate vengono condotte nel tessuto tramite elettro repulsione all'anodo per i farmaci carichi positivamente, o al catodo per i farmaci carichi negativamente.

La distribuzione del potenziale elettrico in ciascun segmento oculare si ottiene attraverso la soluzione dell'equazione di Laplace in stato stazionario:

$$-\nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_i) = 0 \quad (36)$$

dove:

- $\phi_i$  distribuzione potenziale elettrico in ogni segmento dell'occhio
- $\sigma_i$  è la conduttività elettrica di ogni segmento

Un approccio comune per trattenere il farmaco nella ionoforetica consiste nel riempire un oculare con la soluzione del farmaco mentre un metallo, che rappresenta l'elettrodo dell'alimentazione, si immerge nella soluzione.

L'occhio ha due porte di cui una eroga la soluzione farmacologica e l'altra tiene l'elettrodo metallico e aspira le bolle d'aria, che potrebbero interrompere l'erogazione di corrente, creando una pressione leggermente negativa che mantiene l'applicatore in posizione.

Per il trasporto dei farmaci viene considerata l'equazione di Nernst-Planck dal serbatoio del farmaco ai segmenti oculari:

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = -\nabla \cdot J(C_i) \quad (37)$$

Questa è la prima legge di Fick generalizzata con una forza trainante aggiuntiva che è proporzionale al campo elettrico.

## CAPITOLO 4: CONTROLLO DEI FARMACI

Con l'avanzamento delle scienze mediche sono stati sviluppati molti farmaci per trattare con successo varie malattie,[19]. Nella terapia tradizionale, i farmaci vengono somministrati per via orale o tramite iniezione distribuendosi in tutto il corpo; questo metodo però, è inefficiente quando il farmaco è destinato a una piccola regione bersaglio, portando all'uso di una dose maggiore di farmaci che spesso sono tossici,[20].

Nel corso degli anni sono stati proposti molti metodi per ottenere il targeting farmacologico e tra questi si può trovare il campo magnetico, il quale prevede l'uso di vettori magnetici di farmaci che all'interno del corpo vengono manipolati da campi magnetici esterni in modo da poter raggiungere l'area bersaglio,[19].

Rispetto ad altri metodi di targeting i campi magnetici possono attraversare il corpo in modo sicuro permettendo di dirigere i vettori magnetici verso bersagli profondi nei tessuti.

Un elettromagnete è realizzato con una bobina di filo che funziona come un magnete quando la corrente elettrica lo attraversa,[21]. Poiché i tessuti umani hanno un livello molto basso di suscettibilità ai campi magnetici statici non ci sono prove scientifiche dirette che mostrino un rischio per la salute associato all'esposizione di questi campi. Tuttavia, però, se un corpo estraneo ferromagnetico è presente nei tessuti umani, il campo magnetico interagirà con esso il che può rappresentare un rischio per la sicurezza, per esempio nel caso in cui un paziente dovesse essere sottoposto ad una risonanza magnetica.

### 4.1 MODELLO MATEMATICO DI CONTROLLO

Come è stato detto nel paragrafo precedente la somministrazione di farmaci mirata magneticamente prevede di legare un farmaco a piccole particelle magnetiche biocompatibili (diametro di circa  $5 \times 10^{-6}$  m),[20].

Queste particelle possono essere iniettate nel flusso sanguigno e si utilizza poi un campo magnetico a gradiente elevato per attirarle fuori dalla sospensione nella regione bersaglio. Studi teorici precedenti hanno considerato il tracciamento di singole particelle sotto l'influenza della forza di Stokes e di una forza magnetica; in questo modello si considerano anche le interazioni e le collisioni tra i globuli rossi in movimento nel flusso sanguigno che causano un moto diffusivo delle particelle magnetiche.

Il moto delle particelle magnetiche nel flusso sanguigno è modellato come un processo di advezione-diffusione per la concentrazione  $c(x,t)$ .

La velocità delle particelle  $v_p$  nel flusso sanguigno viene trovata bilanciando le forze idrodinamiche e magnetiche. Per una particella con raggio idrodinamico “ $a$ ” in un flusso fluido, la velocità  $v_b$ , la legge della resistenza di Stokes fornisce:

$$v_p = v_b + v_{mag} \quad , \quad v_{mag} = \frac{F_{mag}}{6\pi\mu a} \quad (38)$$

Dove:

- $\mu$  è la viscosità dinamica del fluido
- $F_{mag}$  è la forza magnetica delle particelle

Il coefficiente di resistenza di Stokes deve essere modificato quando la particella si trova a poche volte il diametro della particella da una superficie solida. Per le particelle piccole il moto browniano può essere significativo e può essere introdotto utilizzando la relazione di Einstein:

$$D_{Br} = \frac{kT}{6\pi\mu a} \quad (39)$$

Dove  $T$  è la temperatura assoluta e  $k$  è la costante di Boltzmann.

Un secondo meccanismo diffusivo che influenza il moto delle particelle in vasi più grandi è la diffusione indotta da taglio; il sangue è infatti una sospensione altamente concentrata di globuli rossi sospesi nel plasma e, quando viene tagliato, le collisioni tra le cellule generano moti casuali con carattere diffusivo.

Questo, a sua volta, induce un moto diffusivo del plasma, facendo sì che le particelle e i soluti trasportati dal plasma sperimentino una diffusione indotta da taglio:

$$D_{Sh} = K_{Sh}(r_{RBC})^2\dot{\gamma} \quad (40)$$

Dove

- $r_{RBC}$  è il raggio dei globuli rossi
- $\dot{\gamma}$  è il tasso di taglio del fluido
- $K_{Sh}$  è un coefficiente adimensionale che dipende dalla concentrazione delle cellule del sangue

Si noti che il coefficiente di diffusione aumentato dal taglio è indipendente dalle dimensioni delle particelle; quindi,  $D_{sh}$  avrà lo stesso valore qualunque sia la dimensione della particella.

Possiamo quindi combinare l'equazione di diffusione browniana con l'equazione della diffusione indotta dal taglio ottenendo il coefficiente di diffusione complessivo:

$$D = k_{sh}(r_{RBC})^2\dot{\gamma} + \frac{kT}{6\pi\mu a} \quad (41)$$

Combinando invece il flusso advettivo, i contributi del flusso diffusivo e utilizzando la conservazione della massa si arriva ad un'equazione di advezione-diffusione per la concentrazione delle particelle:

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \nabla \cdot (cv_p) = \nabla \cdot (D\nabla c) \quad (42)$$

Per quanto riguarda le particelle quindi, le forze dominanti sono quella di drag, magnetica, di galleggiamento e di interazione. In particolare, la forza di drag viene calcolata tramite la formula di Morsi e Alexander,[23]:

$$F_D = \frac{18\mu C_D R_{ep}}{\rho_p d_p^2} \quad (43)$$

Dove:

- $R_{ep}$  è il numero di Reynolds delle nanoparticelle
- $d_p$  è il diametro delle particelle
- $\rho_p$  è la densità delle particelle
- $C_D$  è il coefficiente di resistenza delle particelle lisce

Vediamo ora le interazioni con il campo magnetico.

La forza magnetica su una particella magnetizzata permanentemente è,[20]:

$$F_{mag} = \frac{|m|}{|B|} (B \cdot \nabla) B \quad (44)$$

Dove “ $m$ ” è il momento magnetico della particella e “ $B$ ” è il campo magnetico. Per le particelle supermagnetiche, il momento dipende dal campo magnetico ed è modellato con la funzione di Langevin:

$$m = \frac{m_{sat} B}{|B|} L(|B|) \quad (45)$$

Dove  $m_{sat}$  è la magnetizzazione di saturazione e  $L$  è la funzione di Langevin. Attraverso il metodo MDT (magnetic drug delivery) è possibile individuare l’efficienza di cattura (CE) delle nanoparticelle. Questo parametro è espresso come il rapporto tra le particelle catturate nella posizione desiderata e il numero totale di particelle,[22]:

$$CE = \frac{n_t - n_{out}}{n_t} \times 100 \quad (46)$$

Dove “ $n_t$ ” e “ $n_{out}$ ” sono rispettivamente il numero totale di particelle e le particelle che hanno raggiunto l’uscita.

L’intensità del campo magnetico viene determinata regolando la distanza tra il centro del magnete e il centro del vaso sanguigno. Come mostrato in figura, si può vedere che aumentando la distanza magnete-vasi per un fluido non newtoniano, la CE delle nanoparticelle diminuisce dal 70% a 0.

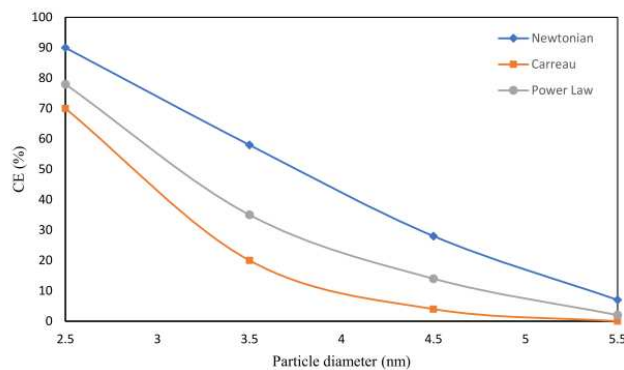


Figura numero 9: Efficienza della cattura delle nanoparticelle,[22].

Quindi l'utilizzo di un campo magnetico debole non comporterebbe la cattura di particelle vettore nel sito di interesse.

## 4.2 MODALITA' DI TARGETING FARMACOLOGICO

Molte cure chemioterapiche necessitano di terapie più mirate,[23]. Attualmente, esse mancano di una somministrazione terapeutica specifica per il bersaglio, il che porta a effetti collaterali, come l'attacco a cellule sane e mirate. Il farmaco potrebbe essere utilizzato in modo più efficace per curare il problema con una minore perdita di farmaco e senza effetti collaterali.

È importante notare che i ricercatori lavorano sulla somministrazione di farmaci specifici per il bersaglio dalla fine degli anni '70. Hanno scoperto e proposto l'uso delle nanoparticelle magnetiche (MNP) come vettori di farmaci per una somministrazione efficace ed efficiente in un sito specifico.

La biocompatibilità è un requisito essenziale che le MNP devono possedere per essere adatte alle applicazioni di somministrazione terapeutica mirata. Queste MNP biocompatibili vengono combinate con farmaci citotossici per creare un complesso sotto forma di ferrofluido, che viene iniettato nel sistema circolatorio del paziente. La terapia utilizza campi magnetici esterni ad alto gradiente per concentrare il complesso nel sito bersaglio preciso. Il rilascio del farmaco, dopo aver raggiunto la concentrazione appropriata nel bersaglio, viene avviato con il cambiamento delle condizioni fisiologiche o biochimiche, come pH, temperatura, osmolalità o mediante enzimi.

I ferrofluidi vengono comunemente somministrati per via endovenosa o intra-arteriosa. Pertanto, i parametri idrodinamici, come la velocità del flusso sanguigno, la concentrazione del ferrofluido, la via di infusione e il tempo di circolazione, giocano un ruolo importante. Inoltre, vari parametri fisiologici, come la profondità del tessuto (distanza tra la fonte del campo magnetico e il sito bersaglio), la reversibilità e la forza del legame farmaco/vettore, e il volume delle cellule bersaglio, determinano l'efficacia della terapia.

Le caratteristiche importanti di un vettore biologico sono biocompatibilità, superficie modificabile, alta capacità di incapsulamento, lunga vita, disponibilità ed economicità.

Le MNP sono state utilizzate per la prima volta da Lübke su animali in due modi. In primo luogo, la tolleranza e l'efficacia delle MNP sono state testate su ratti e topi nudi immunosoppressi. Gli stessi obiettivi sono stati testati con le MNP legate a epirubicina

(4'-epidoxorubicina). I risultati hanno mostrato che l'uso del ferrofluido era sicuro e non ha causato anomalie significative negli animali. Inoltre, non è stata osservata la presenza di LD50 (dose letale), e non sono state rilevate intolleranze alle MNP legate all'epirubicina. Entrambi i trattamenti hanno portato a reazioni complete quando sono stati testati in un modello artificiale di rene umano e carcinoma del colon xenotraspiantato. Questo studio pionieristico ha verificato che le MNP sono agenti sicuri da utilizzare come vettori biologici per la somministrazione mirata di farmaci terapeutici, combinata con campi magnetici ad alta energia. Negli studi di Lübke, però, si è visto che il targeting magnetico dei farmaci era limitato a tumori entro 5 mm dalla superficie del corpo; invece, Rotariu ha calcolato che utilizzando particelle piccole (<500 nm) con proprietà magnetiche tipiche, solo i tumori entro 18 mm dalla superficie possono essere bersagliati. Per particelle più grandi, fino a 5 µm, il targeting è possibile fino a una profondità di 15 cm,[24].

Si può comprendere che una delle maggiori sfide è che i gradienti magnetici diminuiscono rapidamente con la distanza dalla superficie del magnete, di conseguenza, i metodi di cattura sono generalmente in grado di bersagliare solo tumori superficiali.

Recentemente, i metodi basati su materiali intelligenti e stimoli-responsivi hanno aiutato a migliorare la somministrazione mirata basata su MNP con specificità ed efficacia,[25].

Sistemi polimerici intelligenti, costituiti da polimeri responsivi a pH, temperatura o doppia risposta pH/temperatura, vengono utilizzati per ottenere in modo efficace la somministrazione terapeutica mirata intelligente.

È importante notare che sono stati condotti lavori utilizzando MNP multifunzionali con capacità di targeting multiple. È stata riportata una MNP costituita da Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> mesoporoso e silice con doppie capacità di targeting, cioè attivo e magnetico. Tuttavia, l'efficienza del processo dipende dalla forza e frequenza del campo magnetico utilizzato per trattare il paziente. Questo dipende anche dall'area del corpo in trattamento, poiché il disagio è specifico del sito.

Gli studi in vivo rivelano che le MNP si concentrano prima vicino al sito bersaglio sotto l'influenza del campo magnetico esterno e successivamente, penetrano nelle cellule bersaglio attraverso il processo di endocitosi, con l'aiuto di nanoparticelle di silice mesoporosa multifunzionali.

### 4.2.1 Ipertermia magnetica

Esistono diverse opzioni terapeutiche e tra queste troviamo l'ipertermia magnetica,[25]. Per scopi terapeutici la terapia con ipotermia prevede l'esposizione a temperature elevate. Il trattamento con ipertermia utilizza generalmente il calore proveniente da varie fonti, come onde elettromagnetiche o ultrasuoni, per distruggere le cellule tumorali denaturando le proteine che formano la membrana cellulare e il citoplasma; tra le varie tecniche si usano le nanoparticelle magnetiche (MNP) e l'uso delle MNP per generare ipertermia terapeutica è noto come ipertermia magnetica (MHT) ed è stato introdotto come terapia per il cancro. Le tecniche di MHT disponibili non indirizzano il calore in modo efficiente verso il tumore, mostrando quindi una bassa efficacia. Di conseguenza, questa mancanza di efficienza ha portato allo sviluppo di nanomateriali con proprietà capaci di dissipare energia nel sito tumorale, aumentando l'efficacia e la specificità per tumori più profondi.

La tecnica MHT si basa su due processi di rilassamento delle MNP; il rilassamento di Néel e il rilassamento browniano i quali, sono entrambi associati ai processi di MHT intra- ed extracellulare. Nel caso di nanoparticelle internalizzate nelle cellule tumorali, l'applicazione di un campo magnetico alternato (AMF) contribuisce all'energia termica solo tramite il rilassamento di Néel (ipertermia intracellulare); il rilassamento browniano invece, non contribuisce all'energia termica a causa dell'alta viscosità del mezzo, che non consente alle nanoparticelle di ruotare liberamente. Per le nanoparticelle non internalizzate sia il rilassamento di Néel che il rilassamento browniano sono rilevanti per il processo di ipertermia extracellulare.

La MHT consiste nell'utilizzo del calore generato dalle MNP quando vengono applicate a un campo magnetico alternato (AMF) per distruggere le cellule tumorali denaturando le proteine che compongono la membrana cellulare e il citoplasma, alterando la fisiologia della cellula tumorale e portando infine alla loro apoptosi o necrosi. Esporre le nanoparticelle di ossido di ferro ai campi magnetici alternati genera calore tramite il rilassamento di Néel e la rotazione browniana. Idealmente, attraverso processi di targeting attivo o passivo, le MNP possono essere indirizzate verso il tumore, dove si accumulano. Così, applicando un campo magnetico esterno, la temperatura delle cellule vicine alle MNP aumenta notevolmente rispetto a quella delle cellule più lontane, permettendo di distruggere selettivamente le cellule vicine alle MNP, riducendo al contempo il periodo di esposizione del corpo a stimoli esterni.

## 4.2.2 Targeting passivo

Il targeting passivo di un organo bersaglio è un processo essenziale, poiché l'accumulo libero di nanoparticelle magnetiche (MNP) nell'area tumorale favorisce la diagnosi del cancro tramite la risonanza magnetica (MRI) e, implicitamente, il suo trattamento. Le nanoparticelle tendono ad accumularsi preferenzialmente nei tessuti tumorali grazie al fenomeno dell'EPR (Enhanced Permeability and Retention), particolarmente efficace per nanoparticelle di dimensioni adatte (10-100 nm). Si è dimostrato che nanoparticelle con un diametro tra i 10 e i 100 nm si accumulano principalmente nei tumori, a differenza dei tessuti sani.

Il targeting passivo è fortemente influenzato da dimensioni, carica superficiale e idrofobicità delle nanoparticelle. Ad esempio, le particelle più piccole di 20 nm si accumulano prevalentemente nei reni, mentre quelle tra i 30 e i 150 nm si accumulano in midollo osseo, cuore, reni e stomaco. Le nanoparticelle più grandi di 150 nm tendono invece ad accumularsi nel fegato e nella milza. Un altro fattore rilevante per il targeting passivo è il tempo di ritenzione.

Le strutture idrofobiche e caricate positivamente hanno tempi di circolazione brevi, mentre quelle idrofile e caricate negativamente hanno tempi di circolazione più lunghi.

## 4.3 TARGETING NELLA BARRIERA EMATO-ENCEFALICA

In condizioni normali di salute, il cervello dipende esclusivamente dall'afflusso altamente regolato di metaboliti e molecole di segnalazione ed è governato dalla barriera emato-encefalica (BBB),[26].

La BB regola il passaggio di queste molecole altamente selettive ed è una rete microvascolare intricata composta da cellule endoteliali specifiche del cervello (BSEC). La barriera emato-encefalica si presenta come un insieme unico di BSEC con trasportatori metabolici incorporati nelle membrane.

L'integrità e la permeabilità della membrana emato-encefalica, come anche il controllo delle giunzioni, sono prevalentemente regolate da un cross-talk sincronizzato tra periciti, astrociti e la matrice extracellulare; questi componenti formano una struttura specializzata detta "unità neurovascolare" (NVU). A causa della complessa interazione tra giunzioni strette, NVU e interazioni complesse delle cellule del sangue all'interfaccia della BBB, un difetto in

uno dei processi svolti dalle proteine e dalle cellule, o una rottura della membrana basale, porta quasi sempre a esiti patologici correlati ad una cattiva salute della BBB; al contrario la malattia stessa potrebbe causare danni alla BBB.

Nel caso di tumori cerebrali si può arrivare alla formazione di una barriera emato-tumorale cerebrale (BBTB) che regola negativamente l'afflusso dei farmaci terapeutici attraverso trasportatori come la P-glicoproteina, la quale, da sola, riconosce il 60% dei farmaci approvati promuovendone l'efflusso. Gli studi dimostrano che la BBB e la BBTB impediscono complessivamente il 98% di tutte le molecole farmacologiche di entrare nel parenchima cerebrale, rendendo difficile l'intervento terapeutico.

Le prime tecniche farmacologiche miravano ad aumentare la permeabilità della BBB attraverso la somministrazione di agenti osmotici o ipertonici per causare la vasodilatazione e l'apertura temporanea delle giunzioni strette; questi presentavano effetti collaterali gravi come danni vascolari e sindromi simili all'ictus. Un approccio più promettente è l'uso di nanoparticelle magnetiche che possono essere modificate con polimeri biocompatibili e dotate di proprietà chimico-fisiche specifiche per favorire il passaggio attraverso la BBB dei farmaci sia per diffusione passiva sia attraverso meccanismi di targeting attivo.

Il targeting attivo, infatti, sfrutta specifici recettori espressi sulla BBB per veicolare i farmaci; tra i recettori più studiati ci sono quelli della transferrina e del low-density lipoprotein receptor-related protein.

Oltre alle nanoparticelle esistono tecniche fisiche che si avvalgono dell'utilizzo di ultrasuoni focalizzati o della normalizzazione vascolare, le quali, sono in grado di poter aprire temporaneamente la BBB per consentire il passaggio dei farmaci.

Tra i tumori cerebrali più difficili da trattare c'è il glioma a causa della sua localizzazione nel sistema nervoso centrale e della sua recidiva,[27]. Le attuali terapie non riescono ad eliminare completamente il tumore a causa della BBB. Una nuova strategia promettente è rappresentata dalla terapia con specie reattive dell'ossigeno (ROS), che sfrutta nanoparticelle o fotosensibilizzatori per generare ROS e migliorare la letalità dei tumori.

Tuttavia, questo approccio presenta limiti, come la scarsa penetrazione dei fotosensibilizzatori e la quantità insufficiente di reagenti endogeni necessari per produrli.

L'utilizzo di nanoparticelle magnetoelettriche (CBPID) composte da un nucleo di  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  e un guscio di  $\text{BaTiO}_3$ , sono state modificate con il peptide I6P8 per colpire specificamente il glioma, migliorando il passaggio attraverso la BBB e il rilascio mirato del farmaco chemioterapico doxorubicina (DOX). Sotto stimolazione magnetica, le nanoparticelle

generano specie reattive dell'ossigeno (ROS), aumentando l'efficacia della chemioterapia e riducendo la resistenza tumorale. Ulteriori studi su animali hanno dimostrato che CBPID si accumula selettivamente nel cervello, superando la BBB e potenziando l'apoptosi delle cellule tumorali, prolungando quindi la sopravvivenza e riducendo la recidiva. Dal punto di vista della biocompatibilità si è visto che le nanoparticelle magnetoelettriche non hanno causato effetti collaterali come emolisi o disfunzione di organi principali.

### 4.3.1 Targeting magnetico

Il targeting magnetico è recentemente emerso come un approccio promettente per la ritenzione localizzata di nanocarrier carichi di farmaci nelle lesioni tumorali,[28]. Studi su modelli tumorali animali hanno dimostrato che le nanoparticelle magnetiche caricate di farmaci, iniettate direttamente nell'apporto sanguigno arterioso di tumori sottocutanei, potevano essere trattene localmente all'interno del tessuto tumorale da un campo magnetico applicato esternamente.

Per studiare il targeting magnetico sono stati indotti dei tumori intracerebrali nei ratti maschi. Per determinare la distribuzione delle nanoparticelle nel cervello, sono state raccolte 13 fette assiali a eco gradiente (GE) del cervello prima della somministrazione delle nanoparticelle (scansioni di base) e immediatamente dopo il targeting magnetico. Sono state utilizzate sia la somministrazione endovenosa che quella intravenosa.

L'obiettivo è quello di valutare se la somministrazione di particelle intra-carotide sia migliore rispetto a quella intravenosa. Matematicamente questo vantaggio nella somministrazione ( $R_d$ ) può essere definito come il rapporto delle aree sotto la curva di concentrazione nel tempo (AUC) per somministrazione arteriosa e venosa. La relazione è:

$$R_d = \frac{I_a + I_{ra}}{I_v + I_{rv}} \quad (47)$$

Dove:

- $I_a$  è l'AUC per somministrazione arteriosa
- $I_v$  è l'AUC per somministrazione intravenosa
- $I_{ra}$  è l'AUC per la ricircolazione sistemica dopo la somministrazione arteriosa
- $I_{rv}$  è l'AUC per la ricircolazione sistemica dopo la somministrazione venosa

Il profilo farmacocinetico, come mostrato in figura, rivela un valore di  $I_{rv}$  di  $934 \pm 44 \mu\text{g Fe/ml}\cdot\text{min}$  per l'intervallo 0–30 minuti dopo l'iniezione, assumendo una perdita minima durante il primo passaggio attraverso il tumore  $I_{ra}$  è stato approssimato uguale a  $I_{rv}$ . Basandosi quindi, su valori conosciuti del flusso sanguigno carotideo e della gittata cardiaca nei ratti si è stimato un valore di  $R_d$  di 1,9 risultando quindi più vantaggiosa la somministrazione intra-carotidea.

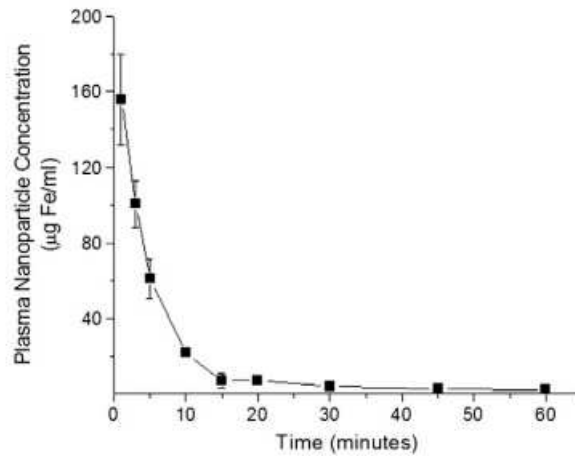


Figura numero 10: Concentrazione nel tempo delle nanoparticelle,[28].

Questo calcolo di  $R_d$  ha indotto indagini sulla somministrazione intra-arteriosa. Utilizzando studi precedenti si è posizionata la testa del ratto all'interno dello spazio d'aria di un elettromagnete dipolo standard. Le immagini acquisite prima e dopo la somministrazione di nanoparticelle hanno rivelato il tumore cerebrale come una regione iperintensa nella scansione di base. Dopo la somministrazione delle nanoparticelle, si è notato solo una leggera perdita di segnale nel tumore sulla scansione post-targeting GE; tuttavia, un'area ipointensa molto pronunciata si è potuta vedere sul lato destro della testa, indicando l'aggregazione locale delle nanoparticelle magnetizzate. Per comprendere meglio l'aggregazione delle nanoparticelle si è esaminata la topografia del campo magnetico. La forza che agisce in un campo magnetico non uniforme è:

$$\vec{F}_m = -\Delta\chi V_m \nabla u_m = \Delta\chi V_m \frac{cc}{2\mu_0} \quad (48)$$

Dove:

- $\Delta\chi$  è differenza nelle suscettibilità magnetiche

- $V_m$  è il volume magnetico delle nanoparticelle
- $\mu_0$  permeabilità del vuoto
- $\nabla B^2$  è il campo magnetico
- $u_m$  è la densità di energia magnetostatica

Per analizzare il gradiente  $\nabla B^2$ , si è mappato la densità di flusso magnetico nella regione della testa e del collo dell'animale. I risultati hanno mostrato una lenta decadenza della densità di flusso con la distanza dal tumore.

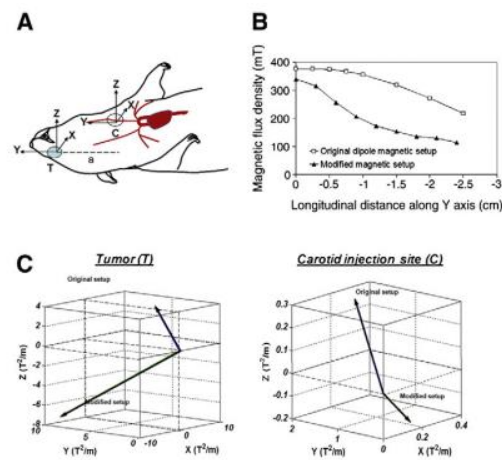


Figura numero 11: rappresentazione schematica del sistema di coordinate per la mappatura della densità del flusso magnetico,[28]

Questa mappatura ci ha permesso di calcolare la grandezza e la direzione del vettore  $\nabla B^2$  nei siti di iniezione carotidea e tumorale. La grandezza nel sito carotideo era solo 3,6 volte inferiore a quella del sito tumorale, quindi, si è ipotizzato che le forze magnetiche nella regione del collo contribuissero all'aggregazione delle nanoparticelle.

Per mitigare questo, abbiamo cercato di modificare la topografia del campo magnetico per ridurre il campo magnetico nel sito di iniezione carotidea mantenendolo alto nel sito tumorale. Una configurazione promettente prevedeva di posizionare un piccolo magnete cilindrico (9 mm di diametro) sul polo dell'elettromagnete, che sembra deviare le linee di campo dall'elettromagnete.

L'accumulo di nanoparticelle nel tumore dopo l'amministrazione intra-carotidea non è accompagnato da un aumento corrispondente nella concentrazione di nanoparticelle nel

cervello controlaterale, indicando quindi che la somministrazione carotidea può migliorare la selettività del targeting tumorale.

## CAPITOLO 5: NANOPARTICELLE

La nanotecnologia possiede proprietà fisiche, chimiche e biologiche; la sua applicazione può migliorare la solubilità dei farmaci,[29]. Nella costruzione delle NDDS (Novel drug delivery system) viene impiegata una vasta gamma di materiali, tra cui liposomi, nanofarmaci, micelle polimeriche e idrogeli.

La sintesi di nanoparticelle in un sistema di flusso comporta la regolazione di molteplici parametri da parte delle apparecchiature. Tra questi parametri dobbiamo considerare la stechiometria, il tempo, il volume, trasferimento di massa, temperatura e la pressione.

La stechiometria si riferisce alla relazione proporzionale tra la quantità dei reagenti e dei prodotti coinvolti durante la reazione; può essere regolata attraverso la molarità e portata dei reagenti.

Vediamo ora alcuni dei materiali più usati nell'ambito delle "drug delivery".

### 5.1 I LIPIDI

I lipidi sono tra i sistemi di somministrazione di farmaci in nanoparticelle più studiati,[30].

Questi sistemi possono includere diverse strutture, come i liposomi, le nanoparticelle lipidiche solide (SLN) e le nanostrutture lipidiche (NLC), ciascuna con caratteristiche specifiche. Ad esempio, le SLN e le NLC possiedono un nucleo lipidico, che può essere solido, oleoso o amorfo, circondato da un monostrato o doppio strato lipidico.

Uno dei principali vantaggi di questi sistemi è la loro capacità di rilasciare i farmaci in modo prolungato, la buona biocompatibilità e l'elevata stabilità in vivo. Se i farmaci sono idrofili, vengono solitamente incapsulati nella fase acquosa dei liposomi o dispersi nella matrice lipidica delle nanoparticelle solide. Se i farmaci sono idrofobici, vengono incapsulati nella fase lipidica del sistema, spesso all'interno del nucleo lipidico delle SLN o NLC.

I lipidi, grazie alla loro capacità di incapsulare anche farmaci a base di acidi nucleici, giocano un ruolo fondamentale nella prevenzione e nel trattamento delle malattie infettive, del cancro e delle malattie ereditarie. Inoltre, i sistemi lipidici possono facilitare il trasporto dei farmaci attraverso barriere biologiche, migliorando la loro efficacia terapeutica.

Il metodo più utilizzato per fabbricare nanoparticelle lipidiche è la microfluidica a flusso continuo, che consente un controllo preciso della dimensione e della distribuzione delle particelle. Questo processo prevede l'utilizzo di una soluzione lipidica contenente un solvente organico e di una soluzione acquosa, introdotte insieme in un dispositivo

microfluidico. Il flusso lipidico viene "spremuta" da un flusso di soluzione acquosa, formando nanoparticelle lipidiche all'interfaccia liquido-liquido. Oltre alla microfluidica, altri metodi comuni di produzione includono la sonicazione, l'omogeneizzazione ad alta pressione e l'evaporazione del solvente.

Le proprietà delle nanoparticelle lipidiche, come la biodistribuzione, l'assorbimento cellulare e la stabilità in vivo, sono fortemente influenzate dalla dimensione delle particelle, dalla loro distribuzione dimensionale e dalla concentrazione lipidica. Pertanto, la progettazione accurata di questi sistemi è cruciale per il loro successo come vettori di farmaci.

## 5.2 I LIPOSOMI

I liposomi sono caratterizzati da doppi strati ordinati di lipidi che formano delle vescicole, queste possiedono un guscio idrofilo e un nucleo idrofobico questo perché le teste dei fosfolipidi (idrofile) sono rivolte verso l'esterno e l'interno della vescicola, mentre le code (idrofobiche) sono orientate verso l'interno del doppio strato,[30].

La dimensione delle particelle varia dai 20 ai 100 nm. Grazie alla loro composizione presentano un'eccellente biocompatibilità e possono essere metabolizzati.

I liposomi sono in grado di incapsulare sia i farmaci idrofili che quelli idrofobici proteggendoli così dalle degradazioni e dall'accumulo del farmaco in altri tessuti o organi. Le nanoparticelle liposomiche (LNP) sono un sottoinsieme specializzato di liposomi privi di cavità idrofile composti da fosfolipidi cationici e acido nucleico carico negativamente; rappresentano una tecnologia fondamentale per il rilascio e sono soprattutto emersi nel campo degli agenti terapeutici basati su oligonucleotidi.

Tra le varie vie di somministrazione dei liposomi quella più utilizzata è l'iniezione intravenosa. L'emivita dei liposomi all'interno del flusso sanguigno può variare da pochi minuti a molte ore a seconda delle dimensioni e della composizione lipidica delle vescicole; attraverso l'aggiunta di PEG (polietilenglicole) si può prolungare la circolazione dei LNP nel flusso sanguigno.

Le vescicole di grandi dimensioni vengono rapidamente eliminate dal sangue e assorbite dal sistema reticoloendoteliale in particolare dai macrofagi del fegato e della milza. Nello specifico, l'assorbimento avviene tramite endocitosi facendo sì che i liposomi finiscano nel compartimento lisosomiale delle cellule. Le vescicole di piccole dimensioni vengono eliminate molto più lentamente dal sangue. L'incorporazione di un lipide caricato

negativamente aumenta il tasso di eliminazione nel sangue e stimola l'assorbimento delle vescicole da parte dei macrofagi del fegato e della milza.

Durante la permanenza nel flusso sanguigno, i liposomi possono essere suscettibili agli effetti destabilizzanti delle proteine sieriche che causano la perdita di composti idrosolubili incapsulati. I liposomi purtroppo presentano ancora delle carenze tra queste la bassa capacità di caricamento dei farmaci, scarsa stabilità, elevati costi di produzione, potenziali effetti collaterali e tossici e una variabilità nell'accumulo nei siti tumorali.

### 5.3 I POLIMERI

Tra i polimeri possiamo vedere le nanosfere polimeriche e nanocapsule,[30].

Le nanosfere polimeriche sono particelle solide, in cui il farmaco è distribuito uniformemente all'interno della matrice polimerica. Queste nanosfere vengono utilizzate come vettori per il trasporto di molecole bioattive e farmaci, garantendo un rilascio controllato e prolungato delle sostanze terapeutiche.

Le nanocapsule, invece, sono sistemi vescicolari in cui il principio attivo, o altre molecole bioattive, è contenuto in un nucleo centrale, che può essere di natura acquosa o oleosa, circondato da un guscio polimerico. Questo guscio funge da barriera protettiva, controllando il rilascio del farmaco e migliorandone la stabilità.

La superficie delle nanoparticelle può essere funzionalizzata accoppiando una serie di ioni metallici, piccole molecole e tensioattivi per raggiungere il targeting del farmaco ed evitare una risposta immunitaria.

Possono presentare molteplici vantaggi come un'elevata capacità di caricamento dei farmaci, elevata efficienza di assorbimento cellulare, buona stabilità e biocompatibilità.

Presentano però anche delle problematiche come il diametro delle particelle, ampia distribuzione granulometrica e scarsa capacità di sintesi continua.

### 5.4 LE PROTEINE

Gli NDDS basati su nanoparticelle proteiche sono formulazioni dove i farmaci possono essere legati covalentemente nella struttura spaziale tridimensionale delle proteine oppure drogate nella matrice,[30]. Anche queste molecole hanno una bassa tossicità, buona compatibilità e alta biodegradabilità che consente una degradazione controllata e sicura nel corpo riducendo così al minimo gli effetti collaterali.

## 5.5 NANOPARTICELLE ORGANICHE

Le nanoparticelle organiche sono tra le più utilizzate in quanto sono biocompatibili e possono avere proprietà specifiche come la somministrazione di farmaci in aree specifiche o essere utilizzato come agente di imaging,[3]. Sono risultate molto promettenti nella terapia del cancro dove possono colpire selettivamente le cellule tumorali.

Come già detto, hanno anche un grande potenziale nell'imaging medico consentendo una migliore visualizzazione degli organi e dei tessuti contribuendo ad avere una diagnosi precoce.

Purtroppo però, c'è il rischio di un potenziale accumulo nel corpo nel tempo portando a conseguenze indesiderate e reazioni avverse.

## 5.6 NANOPARTICELLE INORGANICHE

Le particelle inorganiche a differenza di quelle organiche, oltre ad avere una migliore stabilità meccanica e chimica, hanno anche proprietà ottiche, fototermiche e magnetiche,[3].

Tuttavia, però, i metodi di preparazione hanno una scarsa stabilità e dimensioni delle particelle incontrollabili che ne limitano la traduzione clinica.

La loro preparazione consiste principalmente in due step; il primo è lo stadio di nucleazione dove la soluzione salina inorganica viene depositata in una soluzione insolubile di un monomero e poi assemblato in piccole nanoparticelle, il secondo step è la fase di crescita. Un tasso di nucleazione più elevato e un tasso di crescita più lento possono far ottenere NDDS stabili con una migliore capacità di caricamento del farmaco.

## 5.7 RILASCIO DI FARMACI INnescato DAL CALORE TRAMITE LIPOSOMI TERMOSENSIBILI

Tra i principali obiettivi della ricerca medica, il miglioramento delle terapie per i tumori solidi è fondamentale,[31]. Sebbene chemioterapia, chirurgia e radioterapia siano i trattamenti standard, esistono terapie alternative, come l'ipertermia indotta e l'ablazione termica. Una soluzione promettente è rappresentata dal rilascio controllato di farmaci tramite liposomi termosensibili (TSL). Questa tecnica mira a ridurre il danno alle cellule sane, cioè uno dei principali problemi legati alla citotossicità della chemioterapia tradizionale.

I liposomi termosensibili sono nanoparticelle lipidiche che rilasciano il loro carico utile quando la temperatura del bersaglio aumenta a 41-42 °C. In particolare, i TSL contenenti doxorubicina possono essere utilizzati nel trattamento del cancro. Tuttavia, finora non esistono studi in letteratura che considerino contemporaneamente la distribuzione dei liposomi termosensibili e il rilascio di farmaci indotto da una fonte di calore esterna, tenendo conto sia del riscaldamento del tessuto che della diffusione del farmaco in un tessuto vascolarizzato, considerando una rete vascolare realistica.

Questo approccio tiene conto del trasferimento termico tra sangue e tessuto solido, nonché del flusso transvascolare e della diffusione del farmaco nello spazio interstiziale.

### **5.7.1 Modello matematico**

Ci sono cinque principali fenomeni fisici che devono essere modellati: la fluidodinamica del sangue, il flusso del liquido interstiziale, il trasferimento di calore, la diffusione del farmaco e la propagazione delle onde elettromagnetiche per l'ipertermia a microonde.

In primo luogo, il flusso sanguigno all'interno della rete vascolare viene modellato tramite l'equazione del momento per fluidi non newtoniani. Il flusso del liquido interstiziale, all'interno del tessuto, è descritto mediante la legge di Darcy per i mezzi porosi, per determinare le distribuzioni di velocità e pressione del liquido interstiziale.

Il trasferimento di calore è modellato utilizzando l'equazione del calore per i tessuti biologici, accoppiata con l'equazione dell'energia per il flusso sanguigno. Inoltre, il trasferimento di calore dovuto al trasporto di massa tra tessuto e interstizio è considerato come una sorgente di calore aggiuntiva, tramite la legge di Starling.

La diffusione del farmaco è modellata utilizzando un approccio a tre compartimenti, che tiene conto della distribuzione del farmaco tra vasi sanguigni, tessuto interstiziale e cellule. La propagazione delle onde elettromagnetiche, invece, è risolta tramite un modello equivalente che fornisce la sorgente di calore da utilizzare nel modello della rete vascolare. Infine, il tessuto solido è considerato come un mezzo poroso equivalente, dove la matrice solida è rappresentata dal tessuto cellulare e la fase fluida dal fluido interstiziale. La corretta modellazione del fluido interstiziale è cruciale per la somministrazione dei farmaci, poiché questi diffondono attraverso la membrana semipermeabile delle pareti vascolari e raggiungono il tessuto interstiziale.

Nel modello attuale, il flusso del fluido interstiziale è descritto attraverso la legge di Darcy, che descrive il flusso attraverso un mezzo poroso. Essa afferma che la velocità del fluido interstiziale è proporzionale al gradiente di pressione del fluido interstiziale:

$$v_i = -\frac{k}{\mu_i} \nabla p_i \quad (49)$$

Dove:

- $K$  è la permeabilità della matrice solida [ $cm^2$ ]
- $\mu_i$  è la viscosità del fluido interstiziale [ $Pa \cdot s$ ]

L'equazione di continuità per il fluido interstiziale, modellata come un mezzo continuo all'interno del tessuto solido, viene scritta considerando le sorgenti e i pozzi di massa dovuti all'afflusso dai vasi sanguigni, i capillari modellati con la rete capillare, e lo smaltimento tramite il sistema linfatico:

$$\nabla \cdot v_i = \phi_B - \phi_L \quad (50)$$

dove la differenza tra i due termini sul lato destro dell'equazione rappresenta l'accumulo netto di massa all'interno del fluido interstiziale.

Entrambi i termini sono calcolati tramite la legge di filtrazione di Starling per i flussi transvascolari:

$$\phi_B = \frac{L_p S}{V} [p_v - p_i - \sigma_f (\pi_v - \pi_i)] \quad (51)$$

Dove:

- $L_p$  è la conducibilità idraulica della parete microvascolare [ $cm \cdot mmHg^{-1} \cdot s^{-1}$ ]
- $S/V$  è l'area superficiale della parete vascolare per unità di volume [ $cm^{-1}$ ]
- $\pi_v$  e  $\pi_i$  sono le pressioni osmotiche intravascolare e interstiziale [mmHg]
- $\sigma$  è il coefficiente di riflessione osmotica, dipende dal soluto e varia tra 0 e 1.

Il termine  $\phi_L$  si riferisce al drenaggio delle particelle tramite il sistema linfatico. Anche questo viene calcolato tramite la legge di Starling; tuttavia, poiché la rete linfatica non è

simulata direttamente, il termine è calcolato come un drenaggio di massa su tutto il dominio ed è considerato solo per il tessuto sano, assumendo che nella regione tumorale la rete linfatica non funzioni correttamente:

$$\phi_L = \frac{L_{\rho_L} S_L}{V} (p_i - p_L) \quad (52)$$

Dove:

- $L_{\rho_L}$  è la conducibilità idraulica della parete dei vasi linfatici ( $cm \cdot mmHg^{-1} s^{-1}$ )
- $p_L$  è la pressione intravascolare assunta come uniforme e costante ( $mmHg$ )

I fenomeni assunti come instazionari, come il modello di trasferimento di bioenergia e la diffusione di massa, vengono modellati tramite l'equazione dell'energia per la fase fluidica e l'equazione del calore per il tessuto solido.

Per la fase fluidica:

$$\rho_b c_b \left( \frac{\partial T_b}{\partial t} + \mathbf{u}_b \nabla T_b \right) = k_b \nabla^2 T_b + \dot{q}_{ext,b}(t) \quad (53)$$

dove il pedice "b" si riferisce al sangue, mentre "ρ" e "c" sono densità e calore specifico, rispettivamente. La conducibilità termica  $k$  ( $Wm^{-1}K^{-1}$ ) è assunta costante e uniforme a causa del piccolo gradiente di temperatura coinvolto. L'ultimo termine sul lato destro dell'equazione è la sorgente di calore esterna dipendente dal tempo.

Per il tessuto invece:

$$\rho_t c_t \frac{\partial T_t}{\partial t} = k_t \nabla^2 T_t + \dot{q}_{ext,b}(t) + \dot{q}_{met} + \rho_t c_t L_p \frac{S}{V} (p_v - p_i)(T_b - T_t) \quad (54)$$

dove il pedice "t" si riferisce alla fase del tessuto; il terzo termine sul lato destro dell'equazione ( $\dot{q}_{met}$ ) rappresenta la sorgente di calore metabolico, pari a  $38.0 Wm^{-3}$ . La fase del tessuto, come menzionato in precedenza, è composta da tessuto cellulare e fluido interstiziale, che si assumono in equilibrio termico locale (LTE). Quindi nell'equazione (54) si può affermare che  $T_t = T_i$  dove  $T_i$  è la temperatura del fluido interstiziale.

Poiché vi è un trasporto di massa attraverso la parete del vaso nell'eq (51), guidato dalla differenza tra pressione vascolare e interstiziale, l'ultimo termine sul lato destro

dell'equazione tiene conto del trasferimento di calore dovuto al flusso di massa secondo la legge di Starling. Tuttavia, considerando valori tipici per le proprietà fisiche coinvolte e il fatto che i gradienti di temperatura non sono così rilevanti, questo termine può essere trascurato. Il termine di perfusione sanguigna, tipicamente considerato nell'equazione di bioenergia di Pennes, non è incluso nell'equazione (54) poiché l'effetto di dissipazione causato dal flusso sanguigno è simulato direttamente tramite le condizioni al contorno che collegano le equazioni di energia.

La diffusione del farmaco è modellata tramite il modello a quattro compartimenti con le seguenti equazioni governanti per il trasporto di massa:

$$\frac{\partial C_L}{\partial t} = -\mathbf{v}_i \nabla C_L + D_L \nabla^2 C_L - K_r C_L + \phi \quad (55)$$

$$\frac{\partial C_F}{\partial t} = -\mathbf{v}_i \nabla C_F + D_{dox} \nabla^2 C_F - \frac{1}{\gamma} k_{br} C_r C_F + k_{ub} C_B + K_r C_L \quad (56)$$

$$\frac{\partial C_B}{\partial t} = \frac{1}{\gamma} k_{br} C_r C_F - k_{ub} C_B - k_{ir} C_B \quad (57)$$

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = k_{ir} C_B \quad (58)$$

Il modello tiene conto della concentrazione di liposomi nello spazio interstiziale (Eq. (55)) dopo che sono attraversati dalla parete del vaso fino all'interstizio. Quando i TSL sono attivati dal riscaldamento indotto, la barriera lipidica viene danneggiata e si verifica il rilascio di doxorubicina; questo fenomeno è considerato nel terzo termine sul lato destro dell'equazione (55), dove  $K_r$  ( $s^{-1}$ ) è il tasso di rilascio della doxorubicina dai TSL. La concentrazione di doxorubicina libera è descritta dall'equazione (56). Una volta rilasciata, la doxorubicina si lega ai recettori delle cellule tumorali, e questo fenomeno è considerato nel terzo termine sul lato destro dell'equazione (56), dove  $C_r$  è la concentrazione dei recettori delle cellule tumorali,  $k_{br}$  è la costante del tasso di legame ( $M^{-1}s^{-1}$ ), e  $\gamma$  è la frazione di volume tumorale accessibile ai farmaci. Una volta legato, aumenta la concentrazione dei farmaci legati ( $C_B$ ) come mostrato nell'equazione (57). Si considera anche il fenomeno di dissociazione, che provoca il rilascio del farmaco dai recettori delle cellule tumorali e infine la sua rimozione tramite il sistema linfatico, descritto dai termini in cui appare la costante del tasso di dissociazione  $k_{ub}$  ( $s^{-1}$ ).

Infine, il farmaco legato viene internalizzato dalle cellule tumorali, e questo fenomeno è descritto dall'equazione (58), che valuta la concentrazione dei farmaci internalizzati  $C_i$ , che è la specie che svolge l'azione terapeuticamente rilevante. Il tasso di internalizzazione è rappresentato dal parametro  $k_{ir}$  ( $s^{-1}$ ). I termini di convezione nelle equazioni (55) e (56) tengono conto del movimento dei liposomi e dei farmaci liberi, rispettivamente, all'interno del fluido interstiziale. Nelle stesse equazioni,  $D_L$  e  $D_{dox}$  ( $cm^2s^{-1}$ ) sono i coefficienti di diffusione per liposomi e doxorubicina, rispettivamente. L'ultimo termine sul lato destro dell'equazione (55) rappresenta l'extravasazione netta di liposomi dallo spazio vascolare allo spazio interstiziale.

La frazione di cellule tumorali danneggiate durante il trattamento è modellata da una funzione esponenziale regressa che descrive il tasso di sopravvivenza in base alla concentrazione intracellulare di doxorubicina:

$$FKC = 1 - \exp(-\omega_c C_I) \quad (59)$$

Il parametro di adattamento  $\omega_c$  viene calcolato assumendo una concentrazione internalizzata espressa in ng.

Per la validazione dei fenomeni di diffusione del farmaco, sono stati effettuati confronti con dati sperimentali della concentrazione intravascolare di TSL in un melanoma murino. Il presente modello utilizza l'equazione di convezione-diffusione e il modello cinetico di primo ordine per simulare la concentrazione intravascolare, e il confronto con i dati sperimentali mostra un'ottima corrispondenza nell'evoluzione della concentrazione nel tempo.

## CAPITOLO 6: INNOVAZIONI

### 6.1 NUOVI APPROCCI

Con il progresso della biologia sintetica, dell'ingegneria e della tecnologia fotogenica, stanno diventando possibili le "fabbriche di cellule intelligenti", basate su risposte a piccole molecole e segnali luminosi,[30]. Questi sistemi di somministrazione di farmaci che rispondono a stimoli esterni sfruttano fattori di attivazione endogeni, come il pH, le specie reattive dell'ossigeno (ROS), il contenuto enzimatico, nonché fattori esogeni come la temperatura, la luce, gli ultrasuoni, gli impulsi elettrici e le radiazioni ad alta energia. Questa capacità di risposta agli stimoli permette di controllare in modo preciso il rilascio del farmaco, che può essere "acceso" e "spento" a richiesta tramite dispositivi remoti, migliorando significativamente l'efficacia e la sicurezza delle terapie.

#### 6.1.1 La luce

La luce è considerata uno degli stimoli esterni ottimali per i sistemi di somministrazione controllata di farmaci. Diversi cromofori, come azobenzene, spiropirano, acido succinico e trifenilmetano, possono essere incorporati in questi sistemi per conferire fotosensibilità, permettendo il rilascio del farmaco in risposta a specifiche lunghezze d'onda della luce. Il verde indocianina (ICG) è un colorante altamente efficiente nell'infrarosso vicino (NIR) e ha dimostrato un grande potenziale nei sistemi di rilascio controllato di farmaci. La ricerca condotta da Huang ha evidenziato che i nanomateriali caricati con ICG offrono numerosi vantaggi, tra cui un rilascio controllato più efficiente del farmaco, una migliore stabilità del sistema e una somministrazione più mirata verso le cellule bersaglio, in particolare in ambito oncologico.

Inoltre, è stato sviluppato un sistema di rilascio di farmaci biodegradabili con doppia risposta a stimoli, combinando proprietà fototermiche e reattive dell'ossigeno. Questo sistema risponde sia agli stimoli fototermici (generati dall'assorbimento della luce da parte di materiali fotosensibili) sia a quelli indotti dalle specie reattive dell'ossigeno (ROS). Questa doppia risposta permette il rilascio su richiesta degli agenti terapeutici direttamente all'interno del microambiente tumorale, migliorando così l'efficacia del trattamento.

### **6.1.2 La stimolazione magnetica**

La stimolazione magnetica rappresenta un approccio terapeutico non invasivo e promettente. Le proprietà magnetiche derivate dalla magnetite ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) possono essere sfruttate in combinazione con la nanotecnologia per sviluppare sistemi di nanoconsegna mirati per la somministrazione di farmaci. Questi sistemi possono essere guidati verso specifiche aree del corpo utilizzando campi magnetici esterni, migliorando così la precisione e l'efficacia del trattamento.

I ricercatori hanno sintetizzato nanoparticelle superparamagnetiche di ossido di ferro, che sono particolarmente efficaci per la somministrazione mirata di terapie antitumorali. Queste nanoparticelle possono accumularsi selettivamente nel sito del tumore quando viene applicato un campo magnetico, consentendo un rilascio controllato del farmaco direttamente nelle cellule tumorali, minimizzando al contempo gli effetti collaterali sistemici.

### **6.1.3 Ultrasuoni**

Gli ultrasuoni sono noti per la loro elevata sicurezza e l'eccellente capacità di penetrare nei tessuti. Gli effetti termici e meccanici indotti dagli ultrasuoni possono aumentare temporaneamente la permeabilità vascolare e destabilizzare le nanoparticelle caricate con farmaci, innescando così il rilascio controllato del farmaco e potenziando l'efficacia terapeutica nei tessuti malati.

In uno studio, i ricercatori hanno incapsulato il paclitaxel (agente antineoplastico) all'interno di microbolle lipidiche, ottenendo un sistema di rilascio controllato che non ha causato danni significativi a fegato e reni. L'esame ecografico ha dimostrato che questo approccio permette di identificare con precisione l'area della restenosi nell'arteria iliaca e di inibire la proliferazione neointimale nel sito della lesione, riducendo il rischio di ricorrenza.

Un altro gruppo di studiosi ha sviluppato un innovativo sistema di somministrazione basato su ultrasuoni, utilizzando nanoparticelle di silice mesoporosa. Queste nanoparticelle rilasciano doxorubicina dai loro nanopori quando attivate dagli ultrasuoni, migliorando il targeting del farmaco e riducendo gli effetti collaterali.

Inoltre, è stata sviluppata una cellula ingegnerizzata la cui attività è modulata dall'acido protocatecuico (PCA). I risultati indicano che il PCA può regolare efficacemente l'espressione

dell'RNA, controllare il sistema CRISPR-Cas9 e modulare il rilascio di insulina, dimostrando il potenziale del PCA come interruttore regolatorio nelle applicazioni terapeutiche.

## 6.2 NANOROBOT

I nanorobot rappresentano sofisticati sistemi dotati di intelligenza artificiale, progettati per imitare le complesse nanomacchine biologiche coinvolte nei processi vitali e in eventi biologici significativi. Queste nanomacchine possono navigare autonomamente nell'ambiente e interagire con cellule o tessuti, sfruttando diverse forme di energia ambientale.

Con dimensioni comprese tra 1 e 100 nanometri, i nanorobot sono particolarmente adatti per la somministrazione mirata di farmaci all'interno del sistema circolatorio umano, consentendo interventi diagnostici e terapeutici minimamente invasivi. Grazie alla loro ridotta dimensione, sono in grado di attraversare reti di tessuti umani complessi e angusti, raggiungendo specifici siti all'interno del corpo con elevata precisione.

Un esempio di innovazione in questo campo proviene dagli scienziati dell'Università della California, che hanno sfruttato l'energia generata dall'idrogeno, prodotto attraverso la reazione tra magnesio metallico e soluzioni acide, per stimolare il rilascio mirato di VLP (vaccini a particelle pseudovirali) nei tessuti tumorali. Questo approccio innovativo offre nuove prospettive nello sviluppo di strategie di immunoterapia tumorale, in particolare per il trattamento di varie neoplasie all'interno della cavità peritoneale.

## 6.3 INTELLIGENZA ARTIFICIALE

L'industria della scoperta di farmaci si occupa dell'identificazione e dello sviluppo di nuovi composti farmaceutici per trattare diverse malattie e condizioni mediche,[32]. Questo processo include attività come l'identificazione di bersagli, l'ottimizzazione dei composti guida e le sperimentazioni cliniche. Le tecnologie basate sull'intelligenza artificiale (IA) stanno rivoluzionando il processo di scoperta dei farmaci, accelerando gli sforzi di ricerca e sviluppo, riducendo i costi e migliorando il tasso di successo dei candidati farmaci. Queste tecnologie permettono di svolgere compiti come lo screening virtuale, la modellizzazione molecolare e le analisi predittive. Inoltre, le piattaforme alimentate dall'IA aiutano a identificare le interazioni tra farmaci, a prevedere l'efficacia dei farmaci e a ottimizzare i regimi di dosaggio.

Tuttavia, con l'uso dell'IA nella scoperta di farmaci, possono emergere problematiche come la scarsità di dati e gli ostacoli normativi. Nonostante queste difficoltà, l'IA contribuisce al progresso della società facilitando lo sviluppo di nuove terapie, migliorando i risultati per i pazienti e affrontando bisogni medici non soddisfatti.

L'intelligenza artificiale è diventata uno strumento sempre più importante nella scoperta e nello sviluppo di farmaci grazie alla sua capacità di elaborare enormi quantità di dati e di fare previsioni basate su di essi.

Esistono diverse applicazioni dell'IA nel campo della scoperta e dello sviluppo di farmaci. Una di queste è l'identificazione dei bersagli, in cui gli algoritmi di IA possono analizzare grandi set di dati per identificare potenziali bersagli per lo sviluppo di farmaci. Analizzando dati genetici, clinici e chimici, l'IA può scoprire nuovi target che potrebbero non essere stati individuati attraverso metodi tradizionali di screening.

Un'altra applicazione dell'IA è il disegno di farmaci, dove l'IA può essere utilizzata per il design assistito da computer, consentendo ai ricercatori di creare composti virtuali e di testarli per valutarne l'efficacia potenziale prima di condurre esperimenti in laboratorio.

L'IA può anche essere impiegata per prevedere la potenziale tossicità di un farmaco prima che venga testato su animali o esseri umani, aiutando così i ricercatori a prioritizzare i composti da sviluppare, risparmiando tempo e risorse.

L'ottimizzazione delle sperimentazioni cliniche è un'altra area in cui l'IA può analizzare i dati dei pazienti provenienti dalle sperimentazioni cliniche per identificare modelli e prevedere quali pazienti risponderanno meglio a un particolare farmaco. Questo potrebbe aiutare i ricercatori a progettare sperimentazioni cliniche più efficienti ed efficaci.

Inoltre, nei campi della medicina rigenerativa e personalizzata, l'IA può analizzare i dati dei pazienti per prevedere quali trattamenti saranno più efficaci per i singoli individui, aiutando così i professionisti sanitari a prendere decisioni terapeutiche più informate e a migliorare i risultati per i pazienti.

L'IA facilita il processo di sviluppo dei farmaci eliminando la necessità di estese sperimentazioni cliniche attraverso simulazioni e modellizzazioni, permettendo agli scienziati di studiare le molecole in modo più approfondito. Essa consente anche la produzione industriale di farmaci con una gestione della qualità migliorata, una caratterizzazione del prodotto finale più precisa e condizioni operative fisse e variabili.

## 6.4 PENETRAZIONE DEL FARMACO NELLA PARETE ARTERIOSA

È stato formulato un nuovo modello per il trasferimento di massa per prevedere la penetrazione del farmaco liquido all'interno della parete arteriosa,[33]. Il modello tiene conto in modo separato del trasporto del farmaco nel tessuto e nel flusso del liquido; inoltre, le equazioni di trasporto tengono conto sia della diffusione che dell'advezione. Questo modello è stato applicato tramite una simulazione numerica alla distribuzione del Paclitaxel, un farmaco il cui scopo è ridurre la restenosi della parete arteriosa. Si è potuto vedere che la concentrazione del farmaco ad una profondità clinicamente rilevante nella parete arteriosa, variava linearmente con la durata della terapia, aumentava con l'aumento della pressione applicata e diminuiva per viscosità maggiori del fluido. I ricercatori sono stati anche in grado di seguire le variazioni temporali della distribuzione del farmaco dopo la fine della terapia.

Tra i principali modelli possiamo vedere il rilascio di un farmaco eseguito da un rivestimento polimerico su uno stent.

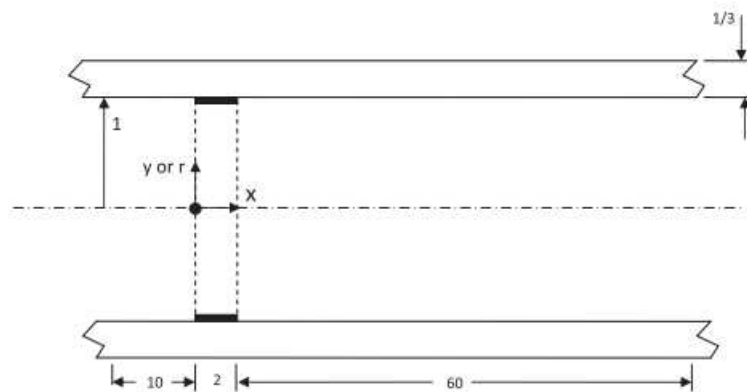


Figura numero 12: Rappresentazione schematica dell'arteria e dello stent utilizzato,[32].

La figura mostra una vista laterale dell'arteria in cui è stato posizionato uno stent, il quale, appare come segmenti scuri sulla parete interna del lume nonostante nella realtà sia un anello che copre l'intera circonferenza dell'arteria.

### 6.4.1 Modello

Il modello matematico viene descritto tramite l'utilizzo di variabili adimensionali. Nel definire queste variabili è necessario utilizzare quantità di riferimento per la velocità, le coordinate, le lunghezze e la pressione; queste sono rispettivamente la velocità media, il

raggio del lume e la pressione dinamica, e poiché il numero di Reynolds si basa sul raggio interno del lume, le equazioni di governo per il flusso laminare sono:

$$u \frac{\partial u}{\partial x} + v \frac{\partial u}{\partial y} + w \frac{\partial u}{\partial z} = -\frac{\partial p}{\partial x} + \frac{1}{Re} \left( \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial z^2} \right) \quad (60)$$

$$u \frac{\partial v}{\partial x} + v \frac{\partial v}{\partial y} + w \frac{\partial v}{\partial z} = -\frac{\partial p}{\partial y} + \frac{1}{Re} \left( \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 v}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 v}{\partial z^2} \right) \quad (61)$$

$$u \frac{\partial w}{\partial x} + v \frac{\partial w}{\partial y} + w \frac{\partial w}{\partial z} = -\frac{\partial p}{\partial z} + \frac{1}{Re} \left( \frac{\partial^2 w}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 w}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 w}{\partial z^2} \right) \quad (62)$$

Sono inoltre necessarie altre due equazioni per rappresentare la conservazione della massa nel fluido in movimento di cui, una riguarda la conservazione del sangue, il fluido veicolante, e l'altra riguarda la conservazione del farmaco. La conservazione della massa adimensionale per un fluido incompressibile può essere espressa come:

$$\frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial v}{\partial y} + \frac{\partial w}{\partial z} = 0 \quad (63)$$

Per il trasporto del farmaco è necessario considerare i due processi con cui viene trasportato, cioè, il trasporto advettivo dovuto al moto del fluido e il trasporto per diffusione molecolare. L'equazione è:

$$u \frac{\partial c}{\partial x} + v \frac{\partial c}{\partial y} + w \frac{\partial c}{\partial z} = \frac{1}{Pe} \left( \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial z^2} \right) \quad (64)$$

Dove:

- $c$  è la concentrazione adimensionale del farmaco
- $Pe$  è il numero di Péclet

Questo modello non tiene conto del moto convettivo della parete arteriosa quindi la diffusione è l'unico mezzo di trasferimento di massa; l'equazione di governo per il trasferimento di massa nella parete si riduce a:

$$\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial z^2} = 0 \quad (65)$$

## 6.4.2 Condizioni a contorno

In questo modello lo stent è concepito come un anello molto sottile la cui superficie, rivolta verso il lume, ha una determinata concentrazione. Lo stent ha un raggio  $R$  uguale a quello del lume e una lunghezza lungo la direzione del flusso pari a  $2R$ . La parete arteriosa si estende a monte e a valle dello stent rispettivamente per 10 e 60 raggi; queste dimensioni definiscono il dominio di soluzione in cui viene risolto il problema.

All'ingresso del dominio, la distribuzione della velocità nel lume è parabolica e stazionaria e la concentrazione del farmaco è zero sia nel lume che nel tessuto arterioso.

L'estremità a valle del dominio del fluido è definita con derivate seconde rispetto alla direzione del flusso ed è pari a zero per tutte le componenti della velocità e per la concentrazione.

La parete arteriosa impone invece, una condizione di non scorrimento per la componente tangenziale della velocità e di impermeabilità per la componente normale della velocità.

All'interfaccia tra il lume e il tessuto è richiesta la continuità del flusso di massa:

$$D_0 \left. \frac{\partial c_0}{\partial r_0} \right|_f = D_0 \left. \frac{\partial c_0}{\partial r_0} \right|_t \quad (66)$$

Una seconda condizione rappresenta la resistenza interfacciale discreta:

$$D_0 \left. \frac{\partial c_0}{\partial r_0} \right|_f = D_0 \left. \frac{\partial c_0}{\partial r_0} \right|_t = \frac{h_0}{m} (c_0(t) - c_0(f)) \quad (67)$$

Dove:

- $D_0$  è il coefficiente di diffusione di massa
- $c_0$  è la concentrazione del farmaco
- $\frac{1}{h_0}$  è la resistenza interfacciale discreta

I processi fisici considerati includono il flusso del fluido e il trasferimento di massa advettivo/diffusivo del lume, il trasferimento di massa diffusivo nella parete arteriosa e la resistenza di trasferimento di massa all'interfaccia tra lume e parete.

I tassi di trasferimento di massa locale dallo stent sia verso il flusso del lume che verso la parete arteriosa, sono maggiori vicino al bordo anteriore dello stent.

## CONCLUSIONI

Il rilascio controllato dei farmaci rappresenta una frontiera avanzata e in continua evoluzione nel campo della farmacologia, con l'obiettivo di migliorare l'efficacia terapeutica e ridurre gli effetti collaterali dei trattamenti. Attraverso un'analisi approfondita dei diversi meccanismi di somministrazione e delle tecnologie emergenti, come la microfluidica e le nanoparticelle, è possibile osservare come la ricerca si stia orientando verso soluzioni sempre più mirate e personalizzate.

I sistemi di somministrazione transdermica, nasale e oftalmica, insieme ai recenti sviluppi nella nanotecnologia, offrono nuove possibilità per il trattamento di malattie complesse, migliorando l'assorbimento e la biodisponibilità dei farmaci. In particolare, la microfluidica ha mostrato un potenziale significativo nel controllo preciso delle proprietà chimico-fisiche dei farmaci, aprendo la strada a nuove applicazioni nel campo della nanomedicina.

L'integrazione di modelli matematici avanzati permette di comprendere meglio i processi di diffusione, trasporto e rilascio dei farmaci all'interno del corpo umano, offrendo strumenti preziosi per la progettazione di terapie più efficaci e sicure. Le innovazioni nel campo della biologia sintetica e dell'ingegneria dei materiali stanno inoltre portando alla creazione di sistemi di rilascio che possono rispondere a stimoli specifici, migliorando ulteriormente la precisione e l'efficacia dei trattamenti.

In conclusione, il progresso nel rilascio controllato dei farmaci non solo promette di rivoluzionare la somministrazione terapeutica, ma rappresenta anche un passo significativo verso una medicina più personalizzata e meno invasiva.

Investire nella ricerca e nello sviluppo di queste tecnologie sarà fondamentale per affrontare le sfide terapeutiche future e migliorare la qualità della vita dei pazienti.

## BIBLIOGRAFIA:

- [1] "Farmacologia generale e molecolare", Francesco Clementi, Guido Fumagalli
- [2] "Transport Phenomena", R.Byron Bird, Warren E.Stewart, Edwin N.Lightfoot
- [3] "Microfluidics for nano-drug delivery systems: From fundamentals to industrialization"  
Huan Zhang, Jie Yang, Rongze Sun, Songren Han, Zhaogang Yang, Lesheng Teng
- [4] "An album of Fluid Motion" Assembled by Milton Van Dyke
- [5] "Microfluidics for personalized drug delivery" Seyed Ebrahim Alavi, Sitah Alharth ,  
Seyedeh Fatemeh Alavi, Seyed Zeinab Alavi, Gull E. Zahra, Aun Raza, Hasan Ebrahimi  
Shahmabadi
- [6] "Fluidodinamica" W.F Hughes, J.A Brighton
- [7] "Introducing non-Newtonian fluid mechanics computations "with Mathematica in the  
undergraduate curriculum
- [8] "Magnetic nanodrug delivery in non-Newtonian blood flows", C. Fanelli, K. Kaouri, T.N.  
Phillips, T.G. Myers, F. Font, August 30, 2022
- [9] "Ecografia clinica e color doppler in nefrologia" di M. Meola, cap. 5 "Principi di  
emodinamica"
- [10] "Whole blood viscosity modeling using power law, Casson, and Carreau Yasuda models  
integrated with image scanning U-tube viscometer technique"

- [11] "Modeling of diffusion controlled drug delivery" Juergen Siepmann, Florence Siepmann
- [12] "Source solutions for the nonlinear diffusion-convection equation", G. C. SANDER, R. D. BRADDOCK, F. CUNNING, J. NORBURY and S.W. WEEKS (Received 28 March 1995; revised 27 September 1995)
- [13] "Advancements in transdermal drug delivery: A comprehensive review of physical penetration enhancement techniques", Sachin S. Gaikwad, Abhijit L. Zanje , Jeevan D. Somwanshi
- [14] "Mathematical modeling of transdermal drug-delivery systems: Analysis and applications", Maria Fernandes, Laurent Simon, Norman W. Loney
- [15]" Recent advances in biopolymer-based mucoadhesive drug delivery systems for oral application" Rishav Sharma, Suraj Kumar, Rishabha Malviya, Bhupendra G. Prajapati, Dinesh Puri, Sontaya Limmatvapirat, Pornsak Sriamornsak
- [16] "Computational fluid dynamics modeling of aerosol particle transport through lung airway mucosa", Blake A. Bartlett, Yu Feng, Catherine A. Fromen, Ashlee N. Ford Versypt
- [17] "Drug Delivery Systems Fundamentals and Techniques" edited by P.Johnson and J.G.Lloyd-Jones
- [18] "Mathematical and computational modeling of drug release from an ocular iontophoretic drug delivery device", Jahed Naghipoor, Negin Jafary, Timon Rabczuk
- [10] "A review of magnet systems for targeted drug delivery" Ya-Li Liua, Da Chena , Peng Shanga, Da-Chuan Yin

[20] "Mathematical modelling of magnetically targeted drug delivery" Andrew D. Grief, Giles Richardson, Theoretical Mechanics, School of Mathematical Sciences, University of Nottingham, University Park, Nottingham NG7 2RD, UK Available online 3 March 2005

[21] "Magnetic drug delivery and targeting: Principles and applications" Melania Babincová, Peter Babinec

[22] "Enhancing magnetic drug targeting efficiency through computational analysis: Investigating Particle-RBC interaction and non-newtonian blood behavior" Nahid Najafi, Jaleh Kheirollah, Hamid Majidi, Abdolreza Rastitalab, Naser Koosha, Aram Ardalan f, Negar Abdi

[23] "Magnetic engineering nanoparticles: Versatile tools revolutionizing biomedical applications" Randeep Singh, Diksha Yadav, Pravin G. Ingole, Young-Ho Ahn

[24] "Use of Magnetic Fields and Nanoparticles to Trigger Drug Release and Improve Tumor Targeting" Jessica F. Liu, Bian Jang, David Issadore, Andrew Tsourkas

[25] "Smart Magnetic Drug Delivery Systems for the Treatment of Cancer" Angela Spoială, Cornelia-Ioana Ilie, Ludmila Motelica, Denisa Ficai, Augustin Semenescu, Ovidiu-Cristian Oprea and Anton Ficai

[26] "Magnetic iron oxide nanoparticles for brain imaging and drug delivery" Ruirui Qiao, Changkui Fu, Helen Forgham, Ibrahim Javed, Xumin Huang, Jiayuan Zhu, Andrew K. Whittaker, Thomas P. Davis

[27] “BBB-penetrating magnetoelectric nanoparticles with sustainable Gel formulation for enhanced chemotherapy and reduced postoperative glioma recurrence” Rong Huang, Chenteng Lin, Guangwei Jiang, Meng Zhang, Wenjia Gao, Kamiran Aihemaiti, Qianqian Liu, Jinlong Shi, Wei Shi, Rongqin Huang

[28] “Brain tumor targeting of magnetic nanoparticles for potential drug delivery: Effect of administration route and magnetic field topography” Beata Chertok , Allan E. David, Victor C. Yang

[29] “Continuous flow synthesis: A promising platform for the future of nanoparticle-based drug delivery”, Kampanart Huanbutta, Kittipat Suwanpitak, Nopphon Weeranoppanant, Pornsak Sriamornsak, Kushagra Garg, Sanchay Sharma, Inderbir Singh, Tanikan Sangnim

[30]” Novel Drug Delivery Systems: An Important Direction for Drug Innovation Research and Development” Qian Chen, Zhen Yang, Haoyu Liu, Jingyuan Man, Ayodele Olaolu Oladejo, Sally Ibrahim, Shengyi Wang and Baocheng Hao

[31] “Numerical evaluation of heat-triggered drug release via thermo-sensitive liposomes: A comparison between image-based vascularized tumor and volume-averaged porous media models” G. Adabbo, A. Andreozzi, M. Iasiello, G.P. Vanoli

[32] “Advances in artificial intelligence for drug delivery and development: A comprehensive review” Amol D. Gholap, Md Jasim Uddin, Md Faiyazuddin, Abdelwahab Omri, S. Gowri, Mohammad Khalid

[33] "Mass transfer by advection and diffusion from a drug-eluting stent" James M. Weiler,  
Eph M. Sparrow, Reza Ramazani