



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea Triennale in Ingegneria Biomedica

**ANALISI TERMOFLUIDODINAMICA DELLE
PROBLEMATICHE CORRELATE ALLA
SOMMINISTRAZIONE DI FARMACI**

*Thermo-fluid dynamics analysis of problems related to drug
administration*

Relatore:

Prof. Valerio D'Alessandro

Tesi di Laurea di:

Nicolò Novelli

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

Sommario

1 INTRODUZIONE	4
2 LA MICROFLUIDICA	4
2.1 CARATTERISTICHE DEI FLUIDI NELLA MICROFLUIDICA	6
2.2 MOTO BROWNIANO	8
2.3 LEGGE DI FICK E DIFFUSIONE	9
2.4 RILASCIO DEL FARMACO ATTRAVERSO LA MEMBRANA CUTANEA	12
2.5 CONDIZIONI AL CONTORNO	14
2.6 MISCELAZIONE IN DISPOSITIVI MICROFLUIDICI	15
2.7 MANIPOLAZIONE DEI LIQUIDI MICROFLUIDICI	17
2.7.1 MICROFLUIDICA A FLUSSO CONTINUO	17
2.7.2 MICROFLUIDICA A FLUSSO SEGMENTATO	18
2.7.3 MICROFLUIDICA DIGITALE	21
3 MICROAGHI	23
3.1 FORZE UTILIZZATE DURANTE LA PENETRAZIONE DEGLI AGHI	25
3.2 GEOMETRIA E MATERIALI DEI MICROAGHI	27
3.3 TIPOLOGIE DI MICROAGHI	28
3.3.1 MICROAGHI SOLIDI	28
3.3.2 MICROAGHI DISSOLVIBILI	31
3.3.3 MICROAGHI CAVI	31
3.3.4 MICROAGHI RIVESTITI	32
3.4 PROBLEMATICHE MICROAGHI	33
4 NANOPARTICELLE	34
4.1 MODELLAZIONE MATEMATICA NANOPARTICELLE	35
4.2 TIPOLOGIE DI NANOPARTICELLE	39
4.2.1 NANOPARTICELLE POLIERICHE	39
4.2.2 NANOPARTICELLE INORGANICHE	40
4.2.3 NANOPARTICELLE LIPIDICHE SOLIDE	41
4.2.4 LIPOSOMI	41
4.2.5 DENDRIMERI	42
5 CONCLUSIONE	42

6 BIBLIOGRAFIA.....43

1 INTRODUZIONE

La somministrazione di farmaci è un campo in continua evoluzione, soprattutto negli ultimi decenni dove la ricerca scientifica ha portato a nuove e interessanti scoperte. Di fondamentale importanza è capire quali siano i modelli matematici coinvolti nella somministrazione dei farmaci all'interno del corpo umano e capire quali sono le criticità di questi modelli e come poterli migliorare per poter superare queste criticità. Lo scopo di questo elaborato è proprio quello di andare a illustrare quali sono le leggi che regolano i farmaci quando vengono iniettati nel corpo umano. Vedremo anche quali sono i principali sistemi di somministrazione, con particolare attenzione per i microaghi che sono una delle innovazioni più importanti per la somministrazione dei farmaci per via transdermica. I microaghi sono un "evoluzione" dei cerotti, poiché sono dei cerotti con appunto annessi dei microaghi, che vengono applicati sulla pelle. Parallelamente a questo vedremo le forze che agiscono su questi microaghi nel momento in cui entrano in contatto con la pelle del corpo umano. Infine, vedremo che cosa sono le nanoparticelle, che sono una parte del vastissimo campo delle nanotecnologie, e perché negli ultimi anni hanno sempre più spazio nel trasporto di farmaci all'interno del corpo umano. Vedremo i modelli matematici che descrivono il trasporto e la diffusione di queste nanoparticelle nel corpo umano.

2 LA MICROFLUIDICA

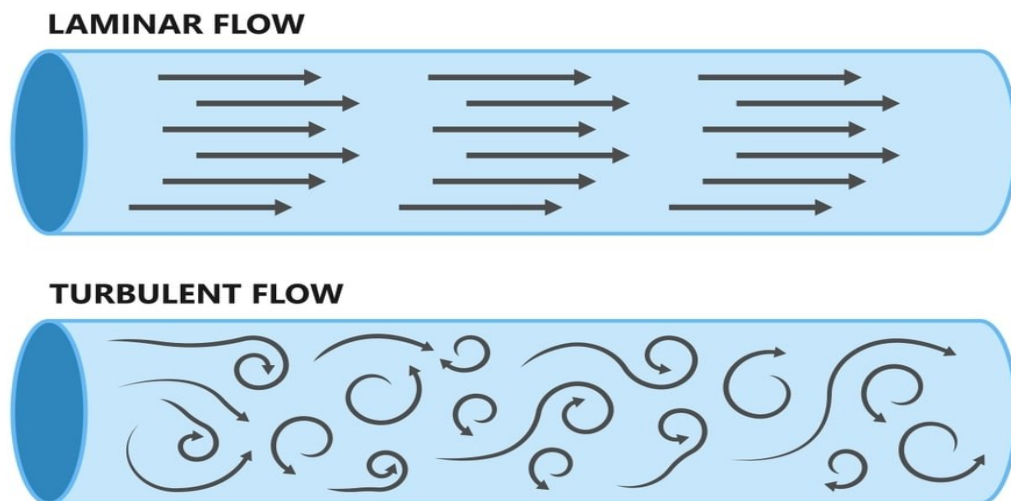
La piattaforma della microfluidica offre una controllabilità e una modellazione precisa sui fluidi su piccola scala e, per questo motivo, ha guadagnato molto interesse negli ultimi tempi. Questo argomento è attualmente applicato all'automazione e all'analisi di alto livello in diverse aree, tra cui estrazione di DNA, RNA e proteine, identificazione genica, assemblaggio genico, clonazione, analisi di cellule singole, organi cresciuti su chip, screening di farmaci, test di tossicità e consegna del farmaco. I metodi convenzionali utilizzati per la somministrazione dei farmaci possono risultare non ottimali, portando alla perdita dei farmaci somministrati e alla riduzione dell'efficacia dei farmaci. I recenti progressi nella microfluidica consentono una somministrazione precisa dose-dipendente di un farmaco in una posizione mirata. Al momento la microfluidica è stata ampiamente applicata in vari settori come l'analisi chimica, il rilevamento molecolare, l'analisi chimica, la valutazione dei

farmaci, la sintesi dei farmaci e gli NDDS. La tecnologia microfluidica offre molte opportunità per l'implementazione di processi di produzione di nano drug delivery systems (NDDS). 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 [1]. Rispetto ai metodi tradizionali, la microfluidica migliora la controllabilità e l'uniformità degli NDDS. Le proprietà di miscelazione rapida e flusso laminare ottenute nei microcanali possono regolare le proprietà chimico-fisiche degli NDDS, tra cui la dimensione delle particelle, la distribuzione e la morfologia, con conseguente dimensione delle particelle ristretta e un'alta capacità di caricamento del farmaco. Lo studio della microfluidica è in rapida crescita ed un valido strumento con una grande opzioni che vanno dalle scienze di base fino ad arrivare alla ricerca biomedica e alla nanomedicina. La microfluidica nasce negli anni '60 in concomitanza con lo sviluppo della microelettronica. A metà degli anni Sessanta nella Silicon Valley nacque una nuova tecnologia che avrebbe avuto molta influenza nel settore della microfluidica: la stampante a getto d'inchiostro [2], che fu realizzato da Richard Sweet, anche se i principi alla base del funzionamento della stampante furono descritti da Walter Rayleigh nel 1879 [3]. Negli anni Novanta ci fu una rivoluzione per la microfluidica segnata dallo scienziato Manz che ha utilizzato un chip per la separazione elettroforetica precedentemente finita del capillare e ha designato per la prima volta il contetto di "micro total analysis systems" (μ TAS), ovvero un sistema capace di svolgere tutte le funzioni necessarie per l'analisi: campionamento, trasporto del campione, nel caso fossero necessarie fasi di preparazione del campione comprese le reazioni chimiche e separazioni, così come il rilevamento [1]. In seguito per diminuire il consumo di fluido, si sono sviluppati sistemi microfluidici a goccioline, successivamente, agli inizi degli anni duemila, sono emersi sistemi microfluidici che utilizzano la caratteristica di elettro bagnatura delle goccioline [4].

La microfluidica è una tecnologia in grado di controllare e manipolare con estrema accuratezza fluidi con volumi che variano da 10^{-9} a 10^{-18} L (Litri) in microcanali, che variano la loro dimensione da decine a centinaia di micrometri. Il fluido in un microcanale ha la caratteristica di avere un piccolo volume, un'ampia superficie specifica, massa elevata e calore durante il trasferimento [5]. Queste caratteristiche rendono notevolmente vantaggiosa la tecnologia microfluidica, visto il basso consumo di reagenti, la velocità di miscelazione, la rapida attuazione e risposta, e il controllo preciso delle proprietà fisico-chimiche del fluido.

2.1 CARATTERISTICHE DEI FLUIDI NELLA MICROFLUIDICA

Per capire meglio questi sistemi miniaturizzati, è necessario capire la fisica dei fluidi su questa scala e il loro comportamento al variare delle loro condizioni fisiche. Il regime dei fluidi si distingue principalmente in fluido laminare e fluido turbolento. Il flusso laminare è costituito da un moto ordinario, il fluido scorre in strati paralleli. In altri termini la componente della velocità ortogonale alla direzione prevalente è trascurabile. Mentre la velocità del fluido è costante in ogni posizione [6]. Differentemente dal fluido laminare, il fluido turbolento, è un flusso altamente disordinato con fluttuazioni di velocità, con componenti trasversali non trascurabili che provocano un moto vorticoso.



i

Figura 1. Lo schema mostra i due regimi dei fluidi. Nel flusso laminare il fluido scorre in strati paralleli e la velocità del fluido è costante in qualsiasi posizione, mentre nel flusso turbolento possiamo osservare come il fluido sia altamente disordinato

Il parametro fondamentale per la determinazione del regime di flusso (laminare o turbolento) è costituito dal numero di Reynolds, che è un numero adimensionale. Il numero di Reynolds al numeratore è proporzionale alle forze d'inerzia mentre al denominatore è proporzionale alle forze viscosive. Il numero di Reynolds è dato da:

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

Dove ρ (Kg/m³) la densità del fluido, v (m/s) è la velocità del flusso indisturbato, x (m) è la distanza, μ (Kg/ms) è la viscosità dinamica, D_h (m) è il diametro idraulico nel canale microfluidico, D_h è un numero caratteristico che dipende dalla geometria dalla sezione trasversale del canale, ed è dato da [6]:

$$D_h = \frac{4A}{P_{wet}} \quad (2)$$

Dove A (m²) è l'area della sezione trasversale del canale e P_{wet} (m) il perimetro bagnato. Da come possiamo osservare nell'equazione (1), al diminuire delle dimensioni caratteristiche del sistema diminuisce anche il numero di Reynolds. Nel caso di canali microfluidici, per valori di Re minore di 1800 le forze viscosi giocano un ruolo dominante e quindi siamo nella condizione di flusso laminare, in questa situazione il trasferimento di massa avviene solamente nella direzione del flusso del fluido. Mentre per valori di Re maggiori di 2000, le forze di inerziali sono dominanti e si verifica un flusso turbolento. Per valori di Reynolds compresi tra 1800 e 2000 abbiamo lo stato di transizione, che avviene generalmente tra laminare e turbolento. Osservando l'equazione (1) possiamo dire che il regime di un fluido è determinato dalla densità del fluido, dalla sua viscosità, dall'area di sezione trasversale e dal perimetro bagnato del canale. Un numero di Reynolds (Re) basso può essere ottenuto aumentando la viscosità o diminuendo la densità del fluido e/o la velocità del fluido e/o il diametro idraulico del canale microfluidico. I canali microfluidici solitamente hanno dimensioni nell'ordine dei micrometri, quindi è possibile ottenere Re molto bassi. Nei dispositivi microfluidici Re è estremamente basso, minore di 100 [7], quindi otteniamo dei fluidi laminari, che mostra linee di flusso costanti lungo tutto il canale microfluidico, e che possono essere controllati con precisione. Un altro parametro importante per i fluidi è il numero di Péclet, anche esso adimensionale:

$$Pe = \frac{Lv}{\alpha} \quad (3)$$

È definito come il rapporto tra la velocità di avvezione di una quantità fisica da parte del flusso e la velocità di diffusione della stessa quantità guidata da un opportuno gradiente. L

(m) è la lunghezza caratteristica, v (m/s) è la velocità del flusso locale, α (m²/s) è la diffusività termica [8]. Se il numero di Péclet è maggiore di uno, la convezione domina il trasferimento di massa e la diffusione gioca un ruolo secondario; mentre se è minore di uno allora la diffusione è il principale meccanismo di trasferimento di massa mentre la convezione ha un ruolo secondario [9]. Dall'equazione (3) possiamo osservare che, come per il numero di Reynolds, diminuendo le dimensioni di un sistema diminuisce anche il numero di Péclet, questo significa che la cinetica del sistema è più prevedibile. Inoltre, nei sistemi microfluidici i tempi di reazione sono minori rispetto ai dispositivi convenzionali. Questo è dovuto alle minori dimensioni del sistema che portano a un tempo di più breve per una molecola. Una stima per il tempo di diffusione è mostrata nell'equazione (4):

$$t \approx \frac{x^2}{2D} \quad (4)$$

Dove x (m) è la distanza percorsa da una molecola di soluto, D (m²/s) è il coefficiente di diffusione del soluto [3]. Dall'equazione (3) possiamo dedurre che:

$$t \propto x^2 \quad (5)$$

Quindi possiamo osservare che al diminuire delle dimensioni caratteristiche del problema, diminuisce anche il tempo impiegato dalle molecole per diffondersi.

2.2 MOTO BROWNIANO

Il moto casuale delle particelle inerti all'interno di un liquido è dato da [10]:

$$x^2(t) = 2D \times t \quad (6)$$

Dove t (s) è il tempo medio di diffusione, D (m²/s) è la costante di diffusione. Lo spostamento quadratico medio, come possiamo vedere dall'equazione (6), è funzione del tempo. In caso di diffusione anomala, il moto causale delle particelle è dato dalla seguente relazione:

$$x^2(t) = 2D^\gamma \times t^\gamma \quad (7)$$

Dove γ è l'esponente di diffusione anomala. Nel caso di diffusione anomala abbiamo tre casi [11]: se $0 < \gamma < 1$ si ha subdiffusione, se $\gamma > 1$ si ha superdiffusione, mentre se $\gamma = 1$ si ha diffusione normale.

2.3 LEGGE DI FICK E DIFFUSIONE

Adesso trattiamo invece la legge che regola la diffusione delle particelle, ovvero la legge di Fick, la relazione costitutiva nota come prima legge di Fick è data da [11]:

$$j(x, t) = -D \frac{\partial \rho(x, t)}{\partial x} \quad (8)$$

Dove il segno meno indica che il liquido si diffonde con un moto che va dai punti a concentrazione più alta verso quelli a concentrazioni più bassa [12]. Con $j(x, t)$ indichiamo il flusso di particelle, con $\rho(x, t)$ viene indicato la funzione di distribuzione della quantità diffondente, mentre con D (m²/s) indichiamo il coefficiente di diffusione. Nel caso di particelle sferiche il coefficiente di diffusione è determinato dall'equazione di Einstein-Stokes [13]:

$$D = \frac{kT}{6\pi\mu r} \quad (9)$$

Dove con k indichiamo la costante di Boltzmann ($k = 5,76 \times 10^{-8}$ [W/(m²/K⁴)], T (K) è la temperatura assoluta, r (m) il raggio delle particelle (o delle molecole) e μ (m²/s) è la viscosità dinamica del fluido. Ad esempio, D nelle molecole idrosolubili, come ad esempio ioni, è dell'ordine di 10^{-19} (m²/s), e la loro diffusione molecolare richiede 5 quando la distanza è $100 \mu m$. Il coefficiente di diffusione per le particelle di diametro compreso tra $1-10 \mu m$ è stimato intorno a $10^{-13} - 10^{-14}$ (m²/s) in ambiente acquatico [14]

Se definiamo l'equazione di continuità come [11]:

$$\frac{\partial \rho(x, t)}{\partial t} = - \frac{\partial j(x, t)}{\partial x} \quad (10)$$

Allora attraverso l'equazione (8) e (10) possiamo arrivare alla teoria classica del trasporto di particelle anche detta seconda legge di Fick che descrive il processo di diffusione mediante la seguente equazione a derivate parziali:

$$\frac{\partial \rho(x,t)}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 \rho(x,t)}{\partial x^2} \right) \quad (11)$$

Se ritorniamo l'equazione (8) possiamo notare come si arrivi a una conclusione errata poiché si ha una velocità infinita sulla propagazione del disturbo: il cambiamento di concentrazione in un dato punto nello spazio si manifesta istantaneamente in un punto infinitamente distante. Quindi viene affermato che il flusso dovrebbe essere simultaneo al gradiente di concentrazione, il gradiente è la causa che poi genera l'effetto che è dato dal flusso. Quindi bisogna effettuare una generalizzazione che tiene conto del ritardo che intercorre tra la causa e l'effetto. Quindi si ha:

$$j(x,t) + \tau \frac{\partial j(x,t)}{\partial t} = -D \frac{\partial \rho(x,t)}{\partial x} \quad (12)$$

Dove τ (s) è il tempo di rilassamento inerziale. La prima legge di Fick modificata (12) e l'equazione di continuità (10) danno a loro volta un'equazione di trasporto di tipo iperbolico con una velocità di propagazione del disturbo data da $v = \sqrt{\frac{D}{\tau}}$:

$$\frac{\partial \rho(x,t)}{\partial t} + \tau \frac{\partial^2 \rho(x,t)}{\partial t^2} = D \frac{\partial^2 \rho(x,t)}{\partial x^2} \quad (13)$$

Il concetto di flusso ritardato e velocità di propagazione finita sono oggetto di numerosi studi, in particolare della teoria della conduzione del calore. In generale, il flusso non locale può essere descritto dalla seguente equazione:

$$j(x, t + \tau) = -D \frac{\partial \rho(x, t)}{\partial x} \quad (14)$$

Soffermiamoci ora sul tempo di rilassamento, τ è definito come [15]:

$$\tau = \frac{\eta}{\beta} \quad (15)$$

Dove η (Pa*s) è la viscosità del fluido, e β (Pa) è il modulo elastico. È importante notare che le relazioni con tempo di rilassamento (14) e (12) sono in accordo con la seconda legge della Termodinamica. Queste relazioni, in accordo con le leggi di conservazione, portano a modelli di trasporto iperbolico che includono due importanti proprietà dei processi di trasporto: la velocità finita e la non località, ovvero la natura multipla su scala temporale della propagazione fuori dall'equilibrio termodinamico [11]. Però queste equazioni non sono in grado di descrivere effetti di diffusione anomali in sistemi molto eterogenei come ad esempio la pelle. Quindi, recentemente, sono stati scoperti modelli frazionari per lo studio di processi di diffusione anomali su sistemi eterogenei in microscala. Un calcolo differenziale di ordine frazionario è una generalizzazione della derivata e dell'integrale di ordine intero all'ordine reale oppure anche a quello complesso. Recentemente è stato scoperto che alcuni fenomeni fisici possono essere descritti in modo migliore attraverso l'uso del calcolo frazionario. Per questa modello è stata usata la definizione di derivata frazionaria di Riemann-Liouville. Attraverso le derivate parziali e l'equazione, vista precedentemente, del flusso non locale (14), possiamo ottenere una relazione costitutiva frazionaria non locale:

$$j(x, t + \tau) = -D_\gamma \frac{\partial^{1-\gamma}}{\partial t^{1-\gamma}} \frac{\partial \rho(x, t)}{\partial x} \quad (15)$$

Dove con D_γ indichiamo il coefficiente di diffusione generalizzato, mentre con il termine $\frac{\partial^{1-\gamma}}{\partial t^{1-\gamma}} \frac{\partial \rho(x, t)}{\partial x}$ indichiamo la forza termodinamica generalizzata, che risulta essere la causa del comportamento diffusivo anomalo. Se sviluppiamo il termine $j(x, t + \tau)$ al primo termine, otteniamo una relazione costitutiva approssimata che tiene in considerazione il tempo di rilassamento:

$$j(x, t) + \tau \frac{\partial j(x, t)}{\partial t} = -D_\gamma \frac{\partial^{1-\gamma}}{\partial t^{1-\gamma}} \frac{\partial \rho(x, t)}{\partial x} \quad (16)$$

Se uniamo l'equazione (16) all'equazione di continuità vista precedentemente (9), otteniamo il modello di diffusione frazionata anomala con il tempo di rilassamento [16]:

$$\frac{\partial \rho(x, t)}{\partial t} + \tau \frac{\partial \rho^2(x, t)}{\partial t^2} = D_\gamma \frac{\partial^{1-\gamma}}{\partial t^{1-\gamma}} \frac{\partial \rho^2(x, t)}{\partial x^2} \quad (17)$$

Come visto in precedenza, a seconda del valore che assume l'esponente di diffusione γ possiamo avere superdiffusione, subdiffusione oppure diffusione normale.

2.4 RILASCIO DEL FARMACO ATTRAVERSO LA MEMBRANA CUTANEA

Ora vedremo uno dei principali modelli di rilascio del farmaco attraverso la membrana cutanea. Supponiamo che il trasporto di farmaci nello strato donatore (cerotto o micro-ago ad esempio) che inietta il farmaco (per convenzione lo chiameremo DL, donar layer) sia governato dalla seconda legge di Fick, equazione (8). Il trasporto del farmaco attraverso lo strato cutaneo (che chiameremo SC, stratum corneum) è descritto dalle equazioni di diffusione frazionaria generalizzata e da quella di flusso non locale, date dalle equazioni (15) e (17). Le funzioni di concentrazione delle particelle e la funzione di flusso nello strato donatore DL, che è compresa tra zero e l_a , sono date da $\rho_1(x, t)$ e $j_1(x, t)$, mentre nella barriera cutanea SC è compresa tra zero e l_b sono date da $\rho_2(x, t)$ e $j_2(x, t)$ sono descritti da due sistemi di equazione a derivate parziali.

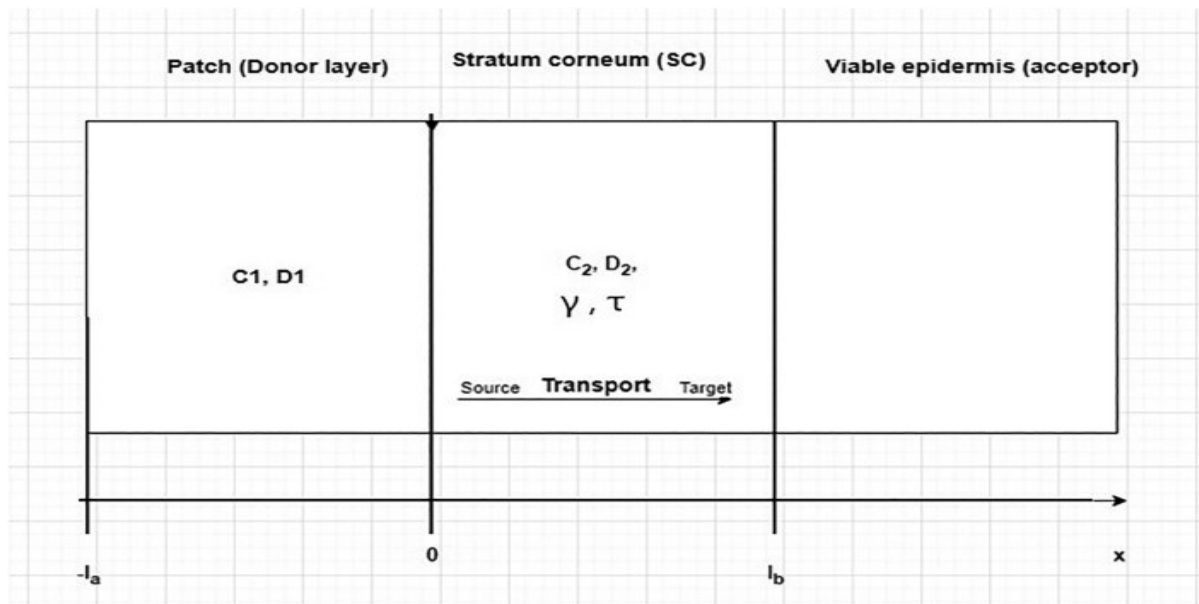


Figura 2. Nella figura possiamo osservare la geometria del problema, ogni strato, DL e SC, ha una propria concentrazione e un coefficiente di diffusione, rispettivamente C_1 e D_1 sono i valori dello strato donatore, mentre C_2 e D_2 sono i valori della barriera cutanea. L'iniezione del farmaco nella figura è da sinistra verso destra. Nella parte a destra possiamo notare lo strato di epidermide che è considerato l'accettore del trasporto di massa dopo un certo istante, una volta che il farmaco è penetrato nella pelle

Una stima dei valori del coefficiente di diffusione è data da [17]: per lo strato donatore il coefficiente di diffusione è compreso tra 8.33×10^{-10} e 1.18×10^{-09} (m^2/s), per la barriera cutanea il coefficiente di diffusione è dato da 2.14×10^{-10} e 5.95×10^{-10} (m^2/s), mentre per l'epidermide vitale il coefficiente di diffusione è compreso tra 1.32×10^{-11} e 2.89×10^{-10} (m^2/s).

Per lo strato donatore, DL, $l_a \leq x \leq 0$, la concentrazione e il flusso sono descritti rispettivamente dalla seconda e dalla prima legge di Fick:

$$\frac{\partial \rho_1(x, t)}{\partial t} = D_1 \frac{\partial^2 \rho_1(x, t)}{\partial x^2} \quad (18)$$

$$j_1(x, t) = -D_1 \frac{\partial \rho_1(x, t)}{\partial x} \quad (19)$$

Dove con D_1 (m^2/s) è indicato il coefficiente di diffusione del farmaco nello strato donatore. Per lo strato cutaneo, SC, $0 \leq x \leq l_b$, la concentrazione e il flusso sono descritti dalla teoria

generalizzata che comprende la diffusione anomala e il tempo di rilassamento attraverso lo strato cutaneo eterogeneo:

$$\frac{\partial \rho_2(x, t)}{\partial t} + \tau \frac{\partial^2 \rho_2(x, t)}{\partial t^2} = D_{2\gamma} \frac{\partial^{1-\gamma}}{\partial t^{1-\gamma}} \frac{\partial^2 \rho_2(x, t)}{\partial x^2} \quad (20)$$

$$j_2(x, t) + \tau \frac{\partial j_2(x, t)}{\partial t} = -D_{2\gamma} \frac{\partial^{1-\gamma}}{\partial t^{1-\gamma}} \frac{\partial \rho_2(x, t)}{\partial x} \quad (21)$$

Con D_2 (m^2/s) è il coefficiente di diffusione generalizzato del farmaco nello strato cutaneo, e τ , come visto in precedenza, è il tempo di rilassamento.

2.5 CONDIZIONI AL CONTORNO

Nel modello che abbiamo fatto vengono applicate delle semplificazioni, per rendere meno complessi i calcoli matematici. Viene supposto che la membrana inizialmente non contenga il farmaco e che il farmaco sia uniformemente distribuito all'interno dello strato donatore, sono applicate le seguenti condizioni iniziali [18]:

$$\rho_1(x, 0) = C_1(x, 0) = C_{1,0} \quad (22)$$

$$\rho_2(x, 0) = C_2(x, 0) = 0 \quad (23)$$

Dove $C_{1,0}$ è la concentrazione iniziale del farmaco nello strato donatore. In seguito, le equazioni (18) e (20) sono soggette alle seguenti condizioni al contorno:

$$j_1(x = -l_a, t) = 0 \quad (24)$$

$$\rho_2(x = l_b, t) = 0 \quad (25)$$

$$j_1(x = 0, t) = j_2(x = 0, t) \quad (26)$$

$$\rho_1(x = 0, t) = k_m \rho_2(x = 0, t) \quad (27)$$

Ora vediamo il significato di queste condizioni al contorno. L'equazione (24) è una condizione al contorno che impone il flusso uguale a zero, che tiene conto dell'assenza di

trasporto di farmaco dall'atmosfera dentro/fuori il veicolo. L'equazione (25) si riferisce a una perfetta condizione di dissipazione assunta nel caso di un giacimento altamente diluito. Risulta essere una perfetta condizione di dissipamento che è valida nel contesto di applicazioni cliniche poiché il decadimento che si diffonde attraverso la pelle viene costantemente rimosso dalla circolazione sanguinea. Ora soffermiamoci sul termine k_m presente nella relazione (27), k_m è detto coefficiente di ripartizione e varia a seconda del tipo di farmaco e al tipo di solvente. Per capire meglio l'influenza che questo parametro ha diamo una stima dei suoi possibili valori nei tre strati considerati precedentemente: strato donatore, strato cutaneo e epidermide vitale [11]. Nello strato donatore il coefficiente di ripartizione è assimilabile a 1 per le molecole neutre, per lo strato cutaneo il coefficiente di ripartizione è compreso tra 0,41-597,51, mentre per l'epidermide vitale il coefficiente di ripartizione è compreso tra 0,79 e 12,3.

2.6 MISCELAZIONE IN DISPOSITIVI MICROFLUIDICI

I dispositivi microfluidici non sono semplicemente una versione miniaturizzata dei dispositivi usati su macroscale. Questo poiché molte caratteristiche fisiche, non passano linearmente da macro a micro-domini. Un'altra particolarità dei sistemi microfluidici è rappresentata dalla presenza del flusso laminare. Le proprietà dei fluidi viste precedentemente diventano significative su microscala, e i loro effetti dovrebbero essere tenuti in considerazione durante la progettazione e lo sviluppo di dispositivi lab-on-a-chip [13]. A livello macroscopico la miscelazione dei farmaci è comunemente ottenuta generando un flusso turbolento, in questo modo è possibile la segregazione dei fluidi in piccoli domini che portano ad una diminuzione del percorso di miscelazione ed a un aumento della superficie di contatto. La miscelazione nei dispositivi microfluidici si ottiene sfruttando la piccola scala del sistema, questo a causa del basso numero di Reynolds, che aumenta notevolmente l'effetto di diffusione e avvezione, realizzando una miscelazione efficiente e veloce. I micromixer sono comunemente classificati in due categorie principali, ovvero attivi e passivi, a seconda del meccanismo usato per generare la miscelazione su microscala. L'architettura del micromixer è generalmente progettata in modo da ridurre il percorso di miscelazione e aumentare la superficie di contatto. I miscelatori passivi si basano totalmente sull'energia di pompaggio del fluido e fanno uso di specifiche architetture di canali per manipolare il flusso del fluido in modo tale da ridurre la lunghezza di diffusione e massimizzare la superficie di contatto.

Questi dispositivi microfluidici sono più convenienti a livello economico rispetto ai micromixer attivi. Altresì, possono essere facilmente integrabili con dispositivi lab-on-a-chip più complessi. La riduzione del tempo di miscelazione può essere ottenuta in diversi modi, come la focalizzazione idrodinamica dei flussi di fluido, l'introduzione di bolle di gas o liquido nel flusso, la scissione del flusso di fluido mediante laminazione seriale o parallela [13]. I miscelatori attivi utilizzano invece fonti di energia esterne, come l'energia di pompaggio del fluido, per creare perturbazioni dipendenti dal tempo del campo di flusso e velocizzare il processo di miscelazione. In base al tipo di forza che noi impieghiamo, i micromiscelatori possono essere classificati come guidati dal campo di pressione, guidati dall'acustica (è il caso degli ultrasuoni), magnetoidrodinamici o indotti dalla temperatura. I micromiscelatori attivi hanno solitamente un'efficienza di miscelazione migliore rispetto ai micromiscelatori passivi. Nonostante questo, la necessità di integrazione del sistema con dispositivi periferici (es. attuatori per alimentazione esterna) e i costosi e laboriosi processi per la fabbricazione, hanno limitato l'implementazione di tali dispositivi nelle applicazioni pratiche. Inoltre, l'utilizzo di fonti energetiche esogene (ad esempio sotto forma di onde ultrasoniche) può comportare la generazione di elevati gradienti di temperatura che possono potenzialmente danneggiare i bioattivi. Per questo motivo solitamente i miscelatori attivi non sono una scelta usuale quando si applica la microfluidica ad applicazioni farmaceutiche.

Ritornando alla miscelazione passiva, uno degli approcci più utilizzati per ottenerla è l'utilizzo di dispositivi microfluidici a forma di Y (figura 2A), costituito da due ingressi e un'uscita; nel caso l'angolo di ingresso sia di 90 o 180 gradi, il dispositivo microfluidico è chiamato a forma di T (figura 2B). Nel caso del dispositivo a forma di Y, la soluzione che viene usata per formare nanoparticelle e il corrispondente non solvente fluiscono attraverso i due ingressi e si mescolano tra loro. La miscelazione avviene nella superficie di contatto tra i due fluidi di ingresso. Il tempo di miscelazione è determinato dalla velocità di diffusione all'interfaccia tra i due fluidi in ingresso. Per bassi numeri di Reynolds nei canali microfluidici, la diffusione domina la miscelazione dei flussi laminari. Quindi, il tempo di miscelazione dei fluidi in questo tipo di dispositivi è molto elevato [19]. Oltre a ciò, il flusso laminare in un microcanale determina un'aumento del tempo di residenza (tempo che il fluido permane in un determinato comparto), con conseguente ampia distribuzione della dimensione delle particelle. L'efficienza di miscelazione è stata migliorata aumentando le portate dei fluidi e introducendo ulteriori ostacoli nel canale di miscelazione, che possono generare perturbazioni.

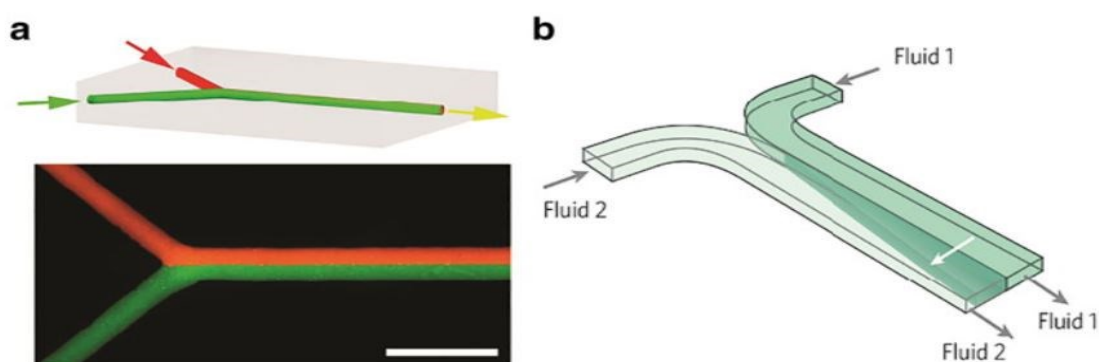


Figura 2. Nella figura 2A possiamo osservare la schematizzazione di un dispositivo microfluidico a Y, costituito da due ingressi e un'uscita. Nella figura 2B possiamo osservare la schematizzazione di un dispositivo microfluidico a T, con l'angolo di ingresso di 90°

2.7 MANIPOLAZIONE DEI LIQUIDI MICROFLUIDICI

Adesso parleremo di come i liquidi microfluidici possono essere manipolati. In accordo con le proprietà dei fluidi, i liquidi microfluidici possono essere classificati in tre categorie: a flusso continuo, a fluido segmentato (anche chiamata microfluidica delle droplets), e microfluidica digitale. Queste tre categorie hanno un significato differente e possono essere utilizzati in differenti stadi dello sviluppo del farmaco. La microfluidica a flusso continuo è spesso utilizzata per la sintesi di composti farmacologici e valutazione del farmaco, oltre alla costruzione di piattaforme organ-on-a-chip. La microfluidica a flusso segmentato è in grado di generare vettori di farmaci e un alto rendimento nello screening mediante l'uso di droplets in contenitori e modelli miniaturizzati [5]. La microfluidica digitale fornisce un'unica piattaforma aperta per la sintesi controllata. Tutte tre le categorie di manipolazione del fluido possono essere allo stato di sintesi del farmaco.

2.7.1 MICROFLUIDICA A FLUSSO CONTINUO

La microfluidica a flusso continuo, anche detta, microfluidica a flusso continua monofase, si basa principalmente sul fluido miscibile. Il suo principio è il seguente: un'interfaccia dinamica e diffusiva può essere formata in un fluido miscibile mentre due fluidi si mescolano gradualmente; durante questo processo la reazione avviene nella regione di diffusione. La composizione dei reagenti lungo il canale, porta ad un'elevata resa per il trasporto di farmaci [1]. Uno degli approcci di miscelazione dei fluidi a flusso continuo più comuni nella microfluidica è l'HFF, che solitamente è classificato come bidimensionale (2D-HFF) e

tridimensionale (3D-HFF). La maggior parte delle configurazioni microfluidiche hanno una disposizione planare, invece 2D- HFF è solitamente orientato in posizione orizzontale. Invece di un ingresso per il non solvente a forma di Y o T, il 2D-HFF si costruisce introducendo due ingressi di non solvente come liquido di contenimento per confinare orizzontalmente il fluido contenente i precursori di nanoparticelle dall'ingresso centrale. Il confinamento della soluzione contenente precursori di nanoparticelle da parte dei flussi di contenimento laterale diminuisce significativamente la lunghezza di diffusione e di conseguenza riduce il tempo di miscelazione. Se consideriamo operazioni tipiche, i fluidi nei microcanali sono laminari. Facendo una stima possiamo dire che il tempo di miscelazione stimato del solvente è minore di 0,4 ms per il 2D-HFF. Per migliorare la miscelazione dei dispositivi HFF, sono stati sviluppati una varietà di modelli per il canale di miscelazione, come ad esempio il canale strutturato di Tesla e il mixer a spina di pesce [19]. Invece nel 3D-HFF, chiamato anche focalizzazione del flusso coassiale, la soluzione contenente i precursori delle nanoparticelle è focalizzata sia orizzontalmente che verticalmente in un piccolo filamento fluido. Oltre alla messa a fuoco orizzontale da parte di due ingressi per i fluidi di contenimento laterale, nel dispositivo microfluidico sono stati introdotti tre ingressi sequenziali per la focalizzazione verticale della soluzione organica contenente precursori di nanoparticelle.

2.7.2 MICROFLUIDICA A FLUSSO SEGMENTATO

La microfluidica a flusso segmentato introduce un gas oppure un liquido immiscibile in un liquido miscibile per creare un'interfaccia segmentata opportunamente distanziata. (gas-liquido oppure liquido-liquido). La microfluidica a flusso segmentato, anche detta microfluidica delle droplets, è molto usata per produrre sistemi di trasporto farmaci. È una tecnologia in grado di generare droplets di volume piccolissimo iniettando una fase liquida (anche detta fase dispersa) in un'altra fase liquida immiscibile oppure parzialmente immiscibile (fase continua) e staccarle dalla giunzione in cui si incontrano le due fasi. Ci sono quattro tipi di singole emulsioni usate solitamente in accordo con scelte differenti che possiamo fare tra liquidi in fase continua e in fase dispersa: emulsione acqua in olio, emulsione olio in acqua, emulsioni acqua in acqua e olio in olio [5]. Uno degli aspetti più vantaggiosi della microfluidica basata sulle droplets è di creare droplets monodisperse con una distribuzione di dimensione ristretta [1]. Nei sistemi microfluidici, la dimensione delle droplets varia da pochi a centinaia di micron e il loro coefficiente di variazione (CV) è solitamente inferiore al 5%. In aggiunta, visto la controllabilità della struttura delle droplets, vari tipi di modelli di droplets possono essere ottenuti regolando i corrispettivi materiali e

parametri oppure cambiando la costruzione dei dispositivi microfluidici. Sono state realizzate diverse geometrie di canali microfluidici progettati per la generazione di droplets, come ad esempio il flusso incrociato, il co flusso e il flusso di focalizzazione [5]. Un dispositivo a forma di T è la struttura più semplice e più comunemente utilizzata per la formazione di droplets, come mostrato in figura 3A. La fase dispersa viene iniettata nel canale verticale e la fase continua viene iniettata nel canale principale. L'interfaccia acqua-olio viene generata alla giunzione e vengono ottenute le droplets. Il diametro delle droplets può essere controllato variando la portata del fluido, la tensione interfacciale tra le due fasi e la dimensione del canale. Nel caso di una struttura a focalizzazione coassiale, il canale della fase dispersa è disposto concentricamente all'interno dei canali della fase continua. Nel momento in cui la fase dispersa e fase continua vengono iniettate, la fase dispersa viene circondata e separata dalla fase continua per formare droplets, come mostrato in figura 3B. La frequenza di generazione e la dimensione delle droplets sono influenzate dalla velocità del fluido e dalla velocità del fluido. La struttura di focalizzazione del flusso è composta da tre rami di iniezione, in cui due rami vengono iniettati modo continuo e simmetrico in fase continua per tagliare la fase dispersa. Le droplets nascono all'estremità posteriore dell'intersezione di tre rami, come mostrato in figura 3C. In egual modo, le caratteristiche delle droplets sono influenzate dalla dimensione del canale e dalla portata del fluido.

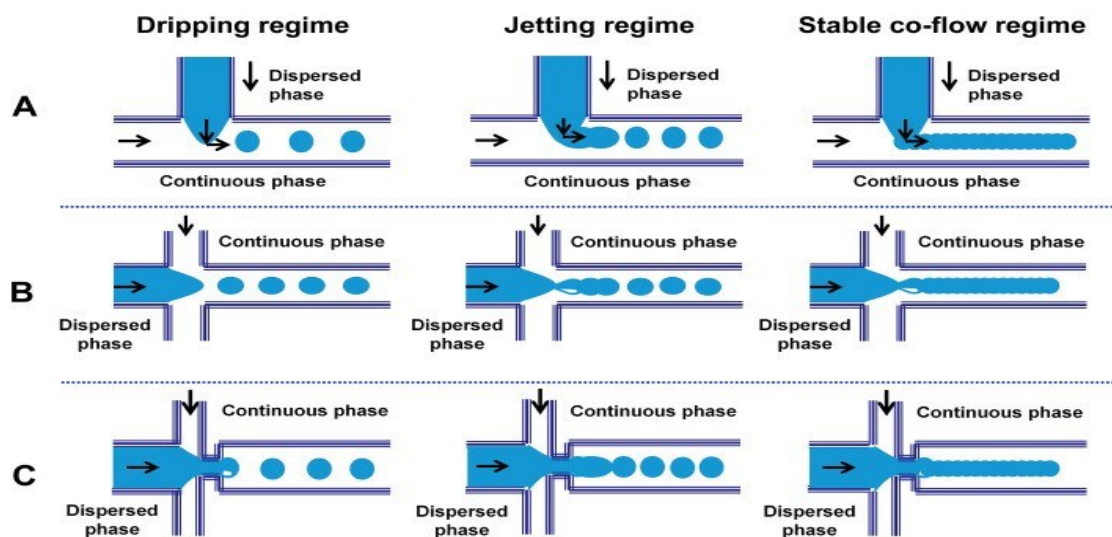


Figura 3. Nelle seguenti figure abbiamo illustrato la struttura del dispositivo microfluidico delle droplets, i regimi delle droplets e la forma delle droplets generate dalla microfluidica. (A) Giunzione a T, (B) giunzione co-flusso, (C) giunzione di focalizzazione del flusso.

Le goccioline possono essere avere tre regimi principali: gocciolamento (dripping), getto (Jetting) e co-flusso stabile (Stable co-flow), come mostrato in figura 4. Per determinare i

regimi delle droplets si utilizza il numero capillare, C_a , che rappresenta il rapporto tra le forze viscosi e le forze interfacciali. Il numero capillare è dato dalla seguente formula:

$$C_a = \frac{\mu V}{\sigma} \quad (21)$$

Dove μ (Kg/ms) è la viscosità dinamica del fluido, V (m/s) è la velocità del fluido e σ (N/m) è la tensione interfacciale tra la fase continua e quella dispersa [20]. In altre parole, il numero capillare esprime la capacità di una particella di deformarsi in un flusso di taglio. Per bassi valori di numero capillari, ovvero minori di 0.01 [20], la fase dispersa blocca la fase dispersa e si formano droplets per gocciolamento. Con l'aumento del valore di C_a , la forza di taglio viscosa supera la tensione interfacciale e il regime delle droplets presenta un getto. Quando abbiamo numeri capillari molto alti, quindi le forze interfacciali sono trascurabili rispetto alle forze viscosi, le droplets si rompono nel canale, mostrando un regime di co-flusso stabile. Il regime di gocciolamento è stato ampiamente usato per la produzione di nano sistemi per trasporto dei farmaci. Dall'equazione (21) possiamo osservare che i regimi di droplets possono essere modificati cambiando la viscosità della fase continua e la portata [1]. Nel caso di bassa portata si osserva un regime di gocciolamento, mentre aumentando la portata si ha un regime di getto, che produce droplets polidisperse.

La microfluidica a flusso segmentato consente di controllare con precisione i comportamenti dei fluidi; quindi, si possono formare droplets con morfologia e dimensione diverse. Le droplets sono solitamente classificate in quattro macrocategorie: droplets a emulsione singola, droplets a doppia emulsione, droplets multi-emulsione e droplets a nuclei multipli; come possiamo osservare in figura (4) :

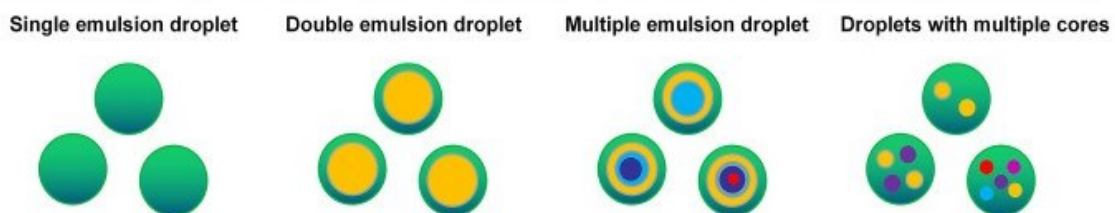


Figura 4. Nella seguente figura sono illustrate le possibili morfologie delle droplets, ovvero: a emulsione singola, a doppia emulsione, a emulsione multipla e con nuclei multipli

Per formare le droplets a emulsione singola sono necessari due fluidi immiscibili, e queste droplets risultano essere la struttura più semplice esistente. Come visto in precedenza possiamo avere quattro tipi tipici di emulsioni (acqua in olio A/O, olio in acqua O/A, acqua in acqua A/A, olio in olio O/O) per la sintesi di nano dispositivi di trasporto dei farmaci (NDDS). La dimensione delle droplets a emulsione singola può essere ben manipolata controllando la portata o la struttura del dispositivo microfluidico. Oltre ciò, la produzione di volume di particelle di droplets di emulsione può essere resa migliore parallelizzando il dispositivo microfluidico consente la produzione di massa di NDDS. Le droplets a doppia emulsione solitamente sono droplets disperse contenenti al loro interno droplets più piccole [1]. Per produrre delle droplets a emulsione doppia, è necessario aggiungere un dispositivo microfluidico, incapsulando ulteriormente droplets a emulsione semplice. Un esempio di un dispositivo che produce droplets a doppia emulsione è un dispositivo microfluidico con annesso una giunzione di focalizzazione del flusso. Nella prima giunzione vengono formate per prime le droplets acqua in olio, per poi essere incapsulate nella seconda giunzione dove si formano droplets a doppia emulsione acqua in olio in acqua [21]. Infine, parliamo delle droplets ad emulsione multipla, le quali presentano sistemi nidificati complessi dove molte droplets di piccole dimensioni sono posizionate all'interno di altre droplets; queste si possono ottenere regolando la portata di ognuna delle fasi del fluido.

2.7.3 MICROFLUIDICA DIGITALE

I sistemi microfluidici visti fino ad adesso sono tutti sistemi basati su microcanali chiusi. Nella microfluidica digitale, la differenza sostanziale, che le droplets possono essere manipolate e controllate su una superficie aperta [5]. Rispetto alla maggior parte dei sistemi microfluidici basati sui microcanali convenzionali, i sistemi basati sulla microfluidica digitale non richiedono l'uso di pompe, miscelatori o valvole per il controllo dei fluidi. La microfluidica digitale è una tecnica di gestione dei fluidi che utilizza forze elettrostatiche per manipolare droplets liquide, che variano da nano a microlitri, con elettrodi isolati con uno strato dielettrico. I dispositivi microfluidici digitali solitamente sono classificate in due categorie (Figura 5): il dispositivo a una piastra dove le droplets vengono manipolate su una superficie aperta, e il dispositivo a due piastre in cui le droplets sono inserite in due piastre.

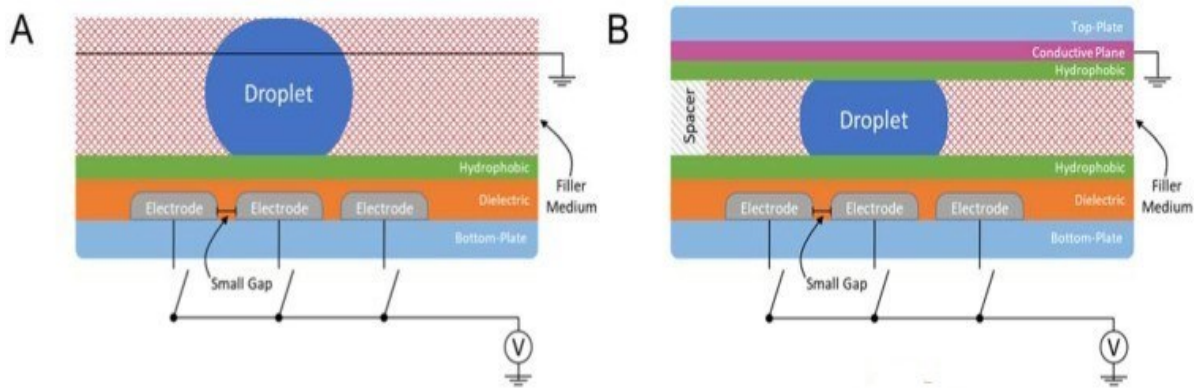


Figura 5. Nella figura A viene illustrato lateralmente un dispositivo microfluidico digitale a una piastra, mentre nella figura B viene illustrato lateralmente un dispositivo microfluidico digitale a due piastre

In tutti e due i dispositivi, la piastra inferiore include un substrato e uno strato conduttivo modellato che ha il ruolo di formare una matrice di elettrodi guida. Di norma gli elettrodi vengono isolati con uno strato dielettrico; quindi, siamo nel caso di elettro bagnatura del dielettrico che viene molte volte utilizzato per descrivere questo dispositivo. Lo stato dielettrico permette il gradiente di campo oppure l'accumulo di carica per l'attivazione delle droplets. Nel dispositivo a una piastra le droplets vengono posizionate e in seguito azionate sopra i vettori di elettrodi, per poi concludere il circuito utilizzando uno o più fili collegati a terra. Si possono trovare diverse configurazioni dei dispositivi, una delle quali è mostrata in figura, come possiamo vedere in figura 5A. Anche se il dispositivo a una piastra risulta molto semplice, ha come vantaggio di rendere diretto l'accesso al campione facilitando così l'integrazione di un possibile sensore. Invece nel dispositivo a due piastre, mostrato in figura 5B, viene impiegata una seconda piastra, quella superiore, che limita le goccioline nell'asse longitudinale, comprimendole. Oltre ciò, la piastra superiore è spesso rivestita da uno strato conduttivo continuo che serve da piano di massa per completare il circuito. Per le piastre superiori vengono comunemente utilizzati materiali trasparenti che consentono di visualizzare le droplets [22]. I dispositivi a due piastre sono spesso azionati in aria, sebbene si possano utilizzare altri mezzi di riempimento, come ad esempio l'olio, così da ridurre la tensione necessaria per il movimento delle droplets [23]. Sebbene i principi operativi dei due dispositivi siano simili, quello a due piastre consentono una più ampia gamma di operazioni: la capacità di dividere ed erogare droplets, ridurre al minimo l'esposizione dell'utente al campione e la contaminazione del campione, limitare l'evaporazione dei liquidi carichi e consentire l'uso di diversi mezzi di riempimento a base di olio, come detto in precedenza,

senza il rischio di perdite. Nei dispositivi moderni, solitamente viene utilizzato anche un rivestimento idrofobo che permette il movimento delle droplets con una resistenza limitata. I liquidi che sono circondati da aria o da un mezzo immiscibile con l'acqua, ad esempio l'olio, vengono manipolati elettromeccanicamente applicando un potenziale elettrico tra il piano di massa e almeno uno degli elettrodi di guida [22]. L'attivazione sequenziale degli elettrodi permette l'erogazione, la combinazione, la miscelazione e/o la divisione di droplets, come mostrato nella seguente figura 6.

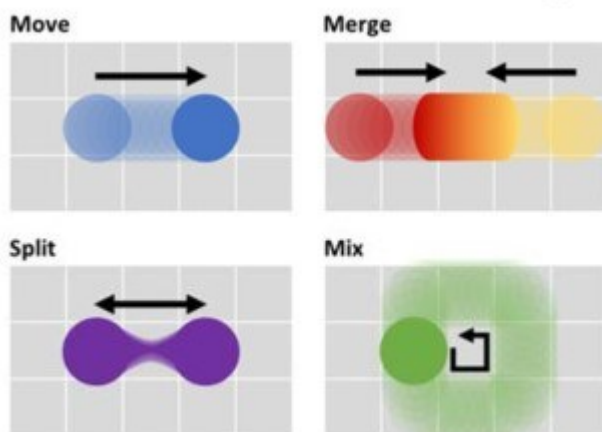


Figura 6. Nella figura possiamo osservare quello che avviene dopo l'attivazione sequenziale degli elettrodi, le frecce rappresentano la direzione del movimento delle droplets

3 MICROAGHI

I metodi più utilizzati per la somministrazione transdermica dei farmaci sono gli aghi ipodermici, le creme topiche e i cerotti transdermici, l'effetto della maggior parte degli agenti terapeutici è limitato a causa dello strato corneo della pelle, che risulta essere una barriera per le molecole e quindi solo una quantità ridotta di molecole sono in grado di raggiungere il sito d'interesse. Recentemente, grazie ai progressi della scienza, alla scoperta di nuovi materiali, e all'avanzamento della tecnologia biomedica si sono aperte nuove strade per la consegna dei farmaci transdermica. Uno dei risultati più significativi sono i microaghi, che sono utilizzati principalmente per la somministrazione di farmaci attraverso la pelle. Il principio primario prevede la rottura dello strato cutaneo (Figura 7), così da creare percorsi di dimensioni micron che portano il farmaco direttamente all'epidermide o al derma. I microaghi sono stati usati con risultati positivi in dispositivi microfluidici per la somministrazione dei farmaci e il rilevamento di biomarcatori. A seconda delle proprietà dei microaghi, questi si suddividono

in quattro categorie: solidi, rivestiti, dissolventi e cavi. La somministrazione del farmaco per via topica utilizza il meccanismo della diffusione. Quando noi somministriamo il farmaco con dei microaghi la pelle viene momentaneamente danneggiata. I dispositivi a microaghi vengono formati disponendo centinaia di microaghi in serie su un cerotto, che sono in grado di fornire la quantità necessaria e sufficiente per dare la risposta terapeutica richiesta. Il farmaco viene posizionato direttamente nell'epiderma oppure nello strato superiore del derma, che in seguito entra nella circolazione sistemica e mostra una risposta terapeutica. Per la somministrazione ci sono diverse modalità per rilasciare il farmaco nello strato dell'epiderme, che successivamente vedremo. A seconda del materiale utilizzato e del tipo di microaghi si possono trovare microaghi di varie dimensioni [24]. Nella maggior parte dei casi i microaghi hanno una lunghezza variabile tra 500 e 1500 μm , con un diametro compreso tra i 50 e 250 μm , con uno spessore della punta compreso tra 1 e 25 μm . Nel caso gli aghi fossero di maggiore lunghezza e diametro allora potrebbero colpire i nervi e causare dolore al paziente. Le punte dei microaghi possono avere diverse forme: cilindriche, triangolari, pentagonali, ottagonali, appuntite e altre forme.

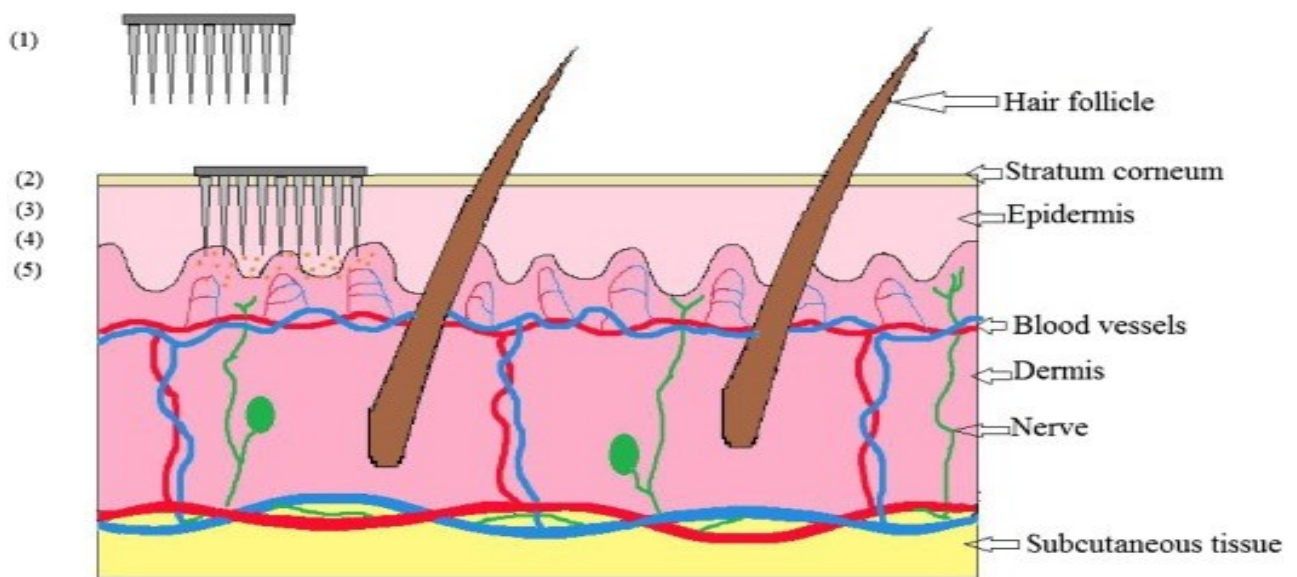


Figura 7. In figura viene illustrato il sistema di somministrazione del farmaco mediante il dispositivo a microaghi

Prima di approfondire i microaghi vediamo quali sono le implicazioni della pelle nella somministrazione di farmaci. La pelle è l'organo più grande del corpo ed è di grande importanza per la protezione del corpo contro. Questa funzione protettiva della pelle è dovuta

allo strato corneo che ha uno spessore di 15-10 μm , ed è fondamentale per una corretta funzione di barriera poiché complica la penetrazione nella pelle di composti estranei, compresi i farmaci [25]. Invece l'epidermide vitale si trova sotto lo strato corneo e ha uno spessore di 130-180 μm . Sotto quest'ultimo si trova il derma, che ha uno spessore di circa 2000 μm e contiene vasi sanguinei, vasi linfatici, nervi, ghiandole sudoripare. Molti farmaci vengono somministrati nel corpo utilizzando aghi ipodermici, ad esempio per iniezioni sottocutanee e intramuscolari, in cui gli aghi vengono utilizzati per traforare la pelle e raggiungere il sito d'interesse dell'iniezione. Questi metodi di somministrazione sono dolorosi e comportano il rischio di trasmettere agenti patogeni a rischio biologico. Però, la pelle ha un grande potenziale per la somministrazione di farmaci minimamente invasivi o non invasivi. La somministrazione ha molti vantaggi rispetto alla somministrazione per via orale o alle iniezioni con aghi ipodermici. Per via transdermica c'è la possibilità di raggiungere concentrazioni stabili di un farmaco, evitando così cambiamenti nella concentrazione del farmaco nel sangue, relativa tossicità associata e inefficacia. Inoltre, rispetto ai farmaci orali, è possibile evitare i problemi di deglutizione, assorbimento dei farmaci e problemi di stabilità nel tratto gastrointestinale. Tuttavia, la struttura densa dello strato corneo e il numero limitato di ghiandole rendono complessa la somministrazione di farmaci transdermici, visto anche la difficoltà di somministrazione di farmaci ad elevato peso molecolare. Tuttavia, i microaghi hanno molte potenzialità per la somministrazione transdermica di farmaci ad alto peso molecolare poiché consentono ai farmaci e alle grandi molecole di passare lo strato corneo attraverso i micropori.

3.1 FORZE UTILIZZATE DURANTE LA PENETRAZIONE DEGLI AGHI

Durante la penetrazione dei microaghi nella pelle, i microaghi vengono solitamente sottoposti a un insieme di forze, come ad esempio flessione, laterali, di instabilità, assiali e resistive. Pertanto, è necessario progettare dei microaghi in grado di resistere a queste forze senza alcuna deflessione, poiché queste forze potrebbero creare la rottura dei microaghi nel momento della penetrazione. La forza che durante l'inserimento diventa maggiormente dominante sulla punta dei microaghi è quella assiale, [26] la forza assiale è di compressione e rende instabili i microaghi. Nel momento dell'inserimento dei microaghi nella pelle, da quest'ultima viene applicata una forza detta resistiva; quindi, per penetrare la pelle la forza

applicata dai microaghi dovrà essere maggiore a quella resistiva. Oltre ciò, l'imprecisione durante la penetrazione umana e la superficie non regolare della pelle possono causare piegamenti dei microaghi. Conseguentemente a quanto detto è fondamentale comprendere la geometria dei microaghi, che in seguito approfondiremo, e le proprietà meccaniche del materiale per ottenere il modello migliore di microaghi. La forza di flessione sui microaghi nella penetrazione cutanea è descritta dalla seguente relazione:

$$F_{Buckling} = \frac{\pi^2 EI}{l^2} \quad (22)$$

Dove E è il modulo di Young, I è il momento di inerzia ed l è la lunghezza dei microaghi. Mentre la forza di flessione che i microaghi possono supportare senza rompersi è data dalla seguente relazione:

$$F_{Bending} = \frac{I\sigma_y}{cL} \quad (23)$$

Dove c è la distanza dell'asse verticale al bordo esterno della pelle, I il momento di inerzia, L la lunghezza dei microaghi e σ_y rappresenta la resistenza alla deformazione di un materiale o di un'area della punta. La forza assiale che i microaghi possono supportare senza rompersi è data dalla seguente relazione:

$$F_{Axial} = A\sigma_y \quad (24)$$

Dove A è l'area della sezione trasversale della punta dei microaghi, σ_y è la resistenza alla deformazione. La resistenza della pelle applicata al momento della penetrazione è data dalla seguente relazione:

$$F_{Resistive} = P_{pierce}A \quad (25)$$

Dove P_{pierce} è la pressione necessaria per far penetrare i microaghi solidi nella pelle, e A è l'area della sezione trasversale della punta dei microaghi. Successivamente quando i

microaghi vengono inseriti nella pelle, l'unica forza che agisce sui microaghi è la forza di attrito risultante dall'interazione dei tessuti e degli aghi.

3.2 GEOMETRIA E MATERIALI DEI MICROAGHI

Molti fattori possono impedire la penetrazione dei microaghi nella pelle, la natura elastica della pelle crea delle forze, come visto precedentemente, che possono impedire la penetrazione dei microaghi nella pelle. A causa della robustezza della pelle, le forze di inserimento dei microaghi possono superare la forza di trazione dei microaghi e quindi recare danni a quest'ultimi, in particolar modo i microaghi più lunghi e i microaghi realizzati con materiali poco resistenti. Pertanto, la geometria dei microaghi è importante per un'efficiente somministrazione transdermica di farmaci tramite microaghi, poiché influenza la forza dei microaghi, la loro capacità di penetrazione della pelle e la velocità di somministrazione del farmaco [25]. Sono state sviluppate microaghi con diverse forme: cilindriche, piramidali, rettangolari, coniche, ottagonali e quadrangolari, con diverse lunghezze e larghezze degli aghi. È molto importante che la punta dei microaghi risulti affilata, poiché i microaghi affilati hanno un maggiore potenziale di penetrare sufficientemente la pelle con una determinata forza di inserimento, poiché diametri più grandi richiedono forze di inserimento più grandi come possiamo vedere nella formula (25). Il fattore principale da cui dipende la velocità del flusso del farmaco è la compressione del tessuto dermico denso sulla punta dell'ago nel momento dell'inserimento. Quindi risulta molto importante la forma della punta dell'ago, poiché un microago a punta smussata supporterà un flusso minore rispetto a un microago con punta più affilata, questo perché il microago con punta smussata comprime di più la pelle e quindi ha un maggiore rischio di intasamento. Quindi potrebbero essere utile avere microaghi affilati. Se aumentiamo il foro del microago si può aumentare la portata, tuttavia, questo si traduce in una diminuzione della forza del microago e una diminuzione dell'affilatezza dell'ago. Nel caso volessimo aumentare la resistenza dei microaghi è possibile applicare un rivestimento metallico sui microaghi, che però può ridurne l'affinità. Sia per i microaghi cavi che per quelli solidi, se si ha una bassa densità dei microaghi allora può essere utile per perforare la pelle poiché gli aghi possono tirare la pelle legata tra gli aghi. Contrariamente, se i microaghi hanno una densità molto elevata possono risultare meno efficienti poiché nel penetrare la pelle possono causare un effetto "letto di chiodi".

Ora invece parliamo dei materiali con cui possono essere fatti i microaghi. Per la progettazione dei microaghi risulta molto importante selezionare i materiali appropriati per

ogni particolare applicazione. I materiali utilizzati per la fabbricazione dei microaghi possono essere classificati in due gruppi [26]: degradabile e non degradabile. I materiali degradabili includono materiali come metalli, vetro, silicio e ceramica. Mentre i materiali degradabili sono costituiti da polimeri biodegradabili e da polisaccaridi. Fino ad adesso si sono sviluppati microaghi in silicio, zucchero, vetro, polimeri, vetro, ceramica, idrogel e metallici. I microaghi formati da polimeri presentano importanti proprietà meccaniche e chimiche adatte alla fabbricazione di microaghi, molti ricercatori hanno segnalato la fabbricazione di microaghi utilizzando materiali polimerici. Nonostante ciò, molti polimeri non sono molto rigidi e durante il processo di penetrazione sono soggetti a deformazioni. Molti ricercatori hanno utilizzato il silicio per la fabbricazione di microaghi, anche se il silicio risulta essere un materiale molto fragile e pericoloso per la salute. I microaghi metallici hanno un'adeguata resistenza meccanica per la penetrazione della pelle, anche se presentano lo svantaggio di generare probabili rifiuti biologici. Sono presenti anche altri materiali per la fabbricazione di microaghi, come vetro, leghe, metallo, argento, rame e oro.

3.3 TIPOLOGIE DI MICROAGHI

Come accennato in precedenza i microaghi possono essere di diverse tipologie, vediamo ora le varie caratteristiche dei diversi tipi di microaghi.

3.3.1 MICROAGHI SOLIDI

La potenzialità dei microaghi fu notata per la prima volta nel 1971, poiché prima veniva usato come metodo di pretrattamento della pelle per creare dei pori.

Per la somministrazione di farmaci nella pelle attraverso microaghi solidi esistono tre meccanismi principali [25]: l'approccio "poke and patch", l'approccio "poke and release" e l'approccio "coat and poke" come possiamo osservare in figura 8.

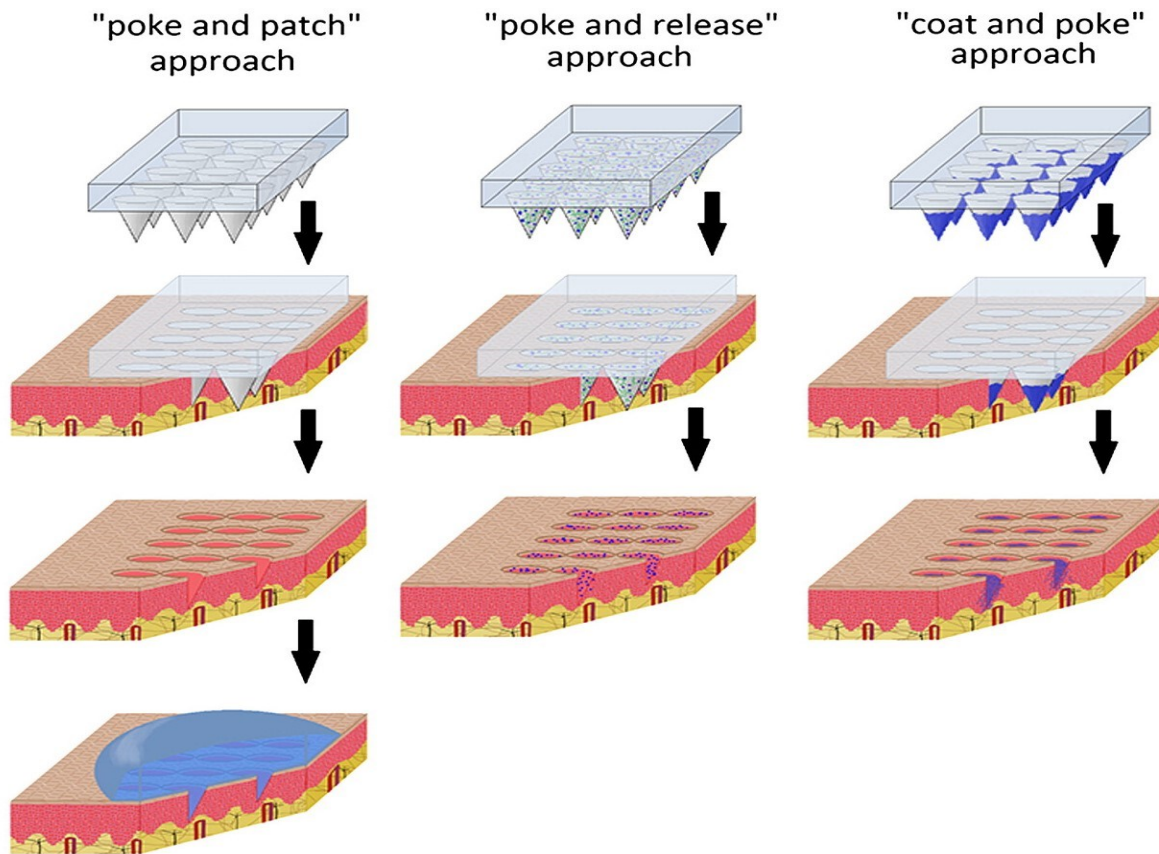


Figura 8. In figura possiamo osservare i diversi approcci per la somministrazione di farmaci attraverso i microaghi solidi

Il primo approccio che tratteremo sarà il “poke and patch”, in questo metodo i microaghi vengono applicati sulla pelle, in seguito i microaghi vengono rimossi e viene posizionato sul sito di applicazione dei microaghi un cerotto contenente il farmaco, in modo che quest’ultimo si possa diffondere nei microcanali formati. Sono stati condotti degli studi in vitro che evidenziano come, per diversi composti, la permeabilità nella pelle è stata aumentata dai microaghi solidi fino a quattro ordini di grandezza, nonostante ciò, non sempre il trasporto passivo dei farmaci attraverso i microcanali porta ad un’elevata biodisponibilità dei farmaci. Diversi studi, sia in vitro che in vivo, riguardano il metodo “poke and patch” per il rilascio transdermico di diversi tipi di composti e per il rilascio prolungato di farmaci. Un aspetto molto importante per l’approccio “poke and patch” che i micropori rimangano aperti durante il periodo in cui viene rilasciato il farmaco. Sono stati condotti esperimenti in vivo sulla pelle dei roditori che evidenziano come i micropori generati dai microaghi restino aperti almeno fino a 72 ore dopo il trattamento con microaghi quando vengono tenuti in condizioni occlusive, ad esempio con l’utilizzo di nastro occlusivo oppure mediante una soluzione

tamponata. Tuttavia, se i micropori non sono occlusi i pori si chiudono subito dopo l'applicazione dei microaghi; anche se studi recenti hanno dimostrato che l'apertura dei micropori può arrivare fino sette giorni se alla formulazione del cerotto viene aggiunto diclofenac, però questo può risultare controproducente visto che un tempo così elevato di apertura dei micropori può portare a infezioni. Una variante dell'approccio "poke and patch" è l'approccio "scrape and patch" dove microaghi, microproiezioni o microlame vengono prima sfregate sulla pelle per creare microabrasioni, dove in seguito viene applicato il cerotto con la soluzione farmacologica.

Il secondo meccanismo per la somministrazione dei farmaci transdermici attraverso microaghi solidi avviene attraverso l'approccio "poke and relase". Questo metodo consiste nel rilascio controllato del farmaco dai microaghi utilizzando materiali che hanno la funzione di deposito del farmaco. Questo implica che, a differenza dell'approccio "poke and patch", i microaghi devono rimanere sulla pelle dopo la loro applicazione fino al rilascio totale del farmaco. Questo approccio utilizza microaghi biodegradabili o porosi dai quali il farmaco viene rilasciato lentamente nella pelle. Molto diffusi nell'applicazione "poke and relase" sono i microaghi porosi. I microaghi porosi assorbono la soluzione farmacologica nei loro pori per poi rilasciarla dopo l'applicazione dei microaghi sulla pelle. I microaghi porosi sono realizzati con materiali che non sono biodegradabili come ad esempio il silicio poroso. Le strutture porose dei microaghi risultano più fragili delle strutture solide, i microaghi costruiti in silicone poroso possono rompersi con più facilità e rimanere nella pelle dopo aver rimosso il cerotto con i microaghi; questo può portare a delle complicanze visto che il silicio non è un materiale biodegradabile. Quindi si preferisce usare microaghi porosi realizzati con materiali biodegradabili.

Il terzo approccio che utilizza microaghi solidi per l'assorbimento dei farmaci nella pelle è detto "coat and poke", dove gli array di microaghi rivestiti di farmaco sono una singola unità sistema di somministrazione dei farmaci, come nell'approccio "poke and relase". I microaghi sono stati rivestiti con un'ampia gamma di farmaci, come ad esempio, farmaci idrofili e idrofobici a basso peso molecolare. Tuttavia, lo svantaggio principale di questo metodo è che i microaghi solidi possono essere rivestiti solo con ridotte quantità di farmaci poiché i rivestimenti spessi portano a una minore efficienza di rilascio della pelle, probabilmente a causa della diminuzione dell'acutezza dei microaghi. La sfida nel futuro per questa è di superare la perdita elevata di farmaco durante il rivestimento. Una variazione dell'approccio "coat and poke" è il metodo "dip and scrape", in cui i microaghi solidi vengono prima

rivestiti e in seguito raschiati sulla pelle, così da portare la somministrazione del farmaco nelle microabrasioni che si vengono a formare. Però, il raschiamento può provocare una maggiore distruzione dell'epidermide rispetto alla puntura e quindi può portare a una maggiore irritazione della pelle. Oltre ciò, questo approccio probabilmente ha un rilascio variabile del farmaco, non costante, e non controllato del farmaco nella pelle [27]. I microaghi solidi possono essere formati da diversi materiali, come ad esempio: acciaio inossidabile, silicio, metallo e polimeri; e possono essere prodotti attraverso micromacchinari laser oppure dispositivi di microstampaggio. Se integriamo i microaghi solidi nei canali microfluidici si possono avere facili meccanismi di caricamento e di somministrazione di farmaci. Esiste una tipologia di microaghi solidi [28], che hanno una lunghezza di $800\ \mu\text{m}$ e una densità di 256 di microaghi per cm^2 migliorano la permeazione del farmaco.

3.3.2 MICROAGHI DISSOLVIBILI

I microaghi dissolvibili sono costituiti da polimeri biodegradabili all'interno dei quali è contenuto il farmaco. Dopo che i microaghi penetrano la pelle, il farmaco viene rilasciato gradualmente. Visto che questo processo non richiede la rimozione dei microaghi, quindi offre la semplicità di un rilascio del farmaco che avviene in un unico passaggio controllato dalla degradazione del polimero [29]. Il polimero si degrada all'interno della pelle controlla il rilascio della quantità di farmaco. I polimeri, essendo biologicamente accettati e dissolubili, risultano essere una delle scelte migliori per la terapia lungo termine [24]. Molto importante risulta essere la distribuzione efficace del farmaco tramite ago; quindi, è fondamentale affrontare questo aspetto durante la progettazione dei microaghi dissolventi. Quindi la miscelazione del polimero con il farmaco risulta essere una fase critica nella fase di fabbricazione. I microaghi dissolvibili richiedono tempo per dissolversi e l'inserimento completo nella pelle risulta difficile. In media nei microaghi dissolvibili è stata osservata un'efficienza di erogazione del farmaco del 90% in 30 secondi. In alcune tipologie di microaghi dissolventi sono state introdotte bolle per prevenire la diffusione del farmaco in tutti i microaghi; è stato constatato che dopo 20 secondi si è sviluppata l'80% dell'efficienza del farmaco.

3.3.3 MICROAGHI CAVI

I microaghi cavi hanno uno spazio vuoto all'interno, il quale viene riempito con la soluzione del farmaco. I microaghi cavi presentano dei buchi sulle punte da dove è possibile riempirlo con la soluzione del farmaco. Una volta inserito nella, il farmaco viene depositato

direttamente dell'epidermide o nello strato superiore del derma. I microaghi cavi somministrano i farmaci tramite l'approccio "poke and flow", che abbiamo visto precedentemente. Però rispetto ai microaghi solidi, i microaghi cavi presentano un vantaggio importante [25], ovvero la possibilità di facilitare il flusso del fluido guidato dalla forza, consentendo così di avere velocità di somministrazione più rapide. Oltre ciò, la dose del farmaco presente nella soluzione può essere più facilmente controllata a seconda della necessità del paziente. Questo metodo di somministrazione del farmaco può essere ottenuto grazie alla diffusione passiva attraverso il foro del microago. L'aumento del foro del microago può aumentare la portata, anche se porta a una riduzione della resistenza e dell'affilettatura dell'ago. I microaghi cavi sono in grado di somministrare una grande dose di farmaco, poiché nel foro dell'ago può essere allocata una elevata quantità del farmaco; in questi casi è necessario mantenere una portata costante [24]. L'approccio "poke and flow" nei microaghi cavi presenta uno svantaggio, ovvero che la velocità di infusione sono normalmente relativamente basse, comprese tra 50 e 300 nL/min. Nonostante ciò, questo problema può essere superato con una retrazione parziale oppure aggiungendo ialuronidasi alla soluzione del farmaco, che scompone l'acido ialuronico all'interno delle fibre della pelle, in questo modo la velocità di infusione arriva fino a $18,8 \frac{\mu L}{min}$. Sono possibili anche metodi alternativi di somministrazione del farmaco, in cui il farmaco in soluzione viene erogato attivamente tramite il foro del microago; questo richiede una forza motrice attraverso la pressione per il movimento del fluido, ad esempio combinando un applicatore per iniezioni con microaghi con una siringa, una pompa o un gas pressurizzato. Inoltre, esiste la possibilità che i microaghi includano, incorporati a loro, un chip microfluidico o una micropompa che indirizza il contenuto del serbatoio del farmaco nella pelle in modo controllato. Un altro approccio è quello di associare al serbatoio del farmaco a un elemento che crea calore, perciò la soluzione del farmaco indirizzata nella pelle tramite l'espansione del fluido. Un altro approccio può essere effettuato premendo manualmente il serbatoio flessibile del farmaco, rilasciando così la soluzione del farmaco nella pelle; questo sistema è il più promettente nel mercato poiché risulta abbastanza semplice e ha una produzione relativamente economica.

3.3.4 MICROAGHI RIVESTITI

I microaghi rivestiti presentano una particolarità, ovvero che i microaghi sono circondati dalla soluzione del farmaco oppure nello strato di dispersione del farmaco. Successivamente all'inserimento degli aghi nella pelle avviene la dissoluzione del farmaco dallo strato e il farmaco viene iniettato [24]. La quantità di farmaco che può essere caricata nei microaghi

dipende dallo spessore dello strato di rivestimento e dalla dimensione dell'ago che solitamente è minore. Per la fabbricazione di microaghi rivestiti solitamente viene utilizzato un dispositivo di rivestimento per immersione [30]. Prima di tutto il serbatoio viene riempito con la soluzione del farmaco fino a quando il livello del liquido è pari alla parte superiore del serbatoio. A questo punto il pannello dell'argine, alto $300\ \mu\text{m}$, viene fatto aderire alla parte superiore del serbatoio, in modo che lo strato di rivestimento fosse a $300\ \mu\text{m}$ di distanza dalla base dei microaghi. I microaghi vengono posizionati all'interno del serbatoio fino a quando il pannello dell'argine tocca la base dei microaghi, questo viene fatto per 10s, come mostrato in figura 9:

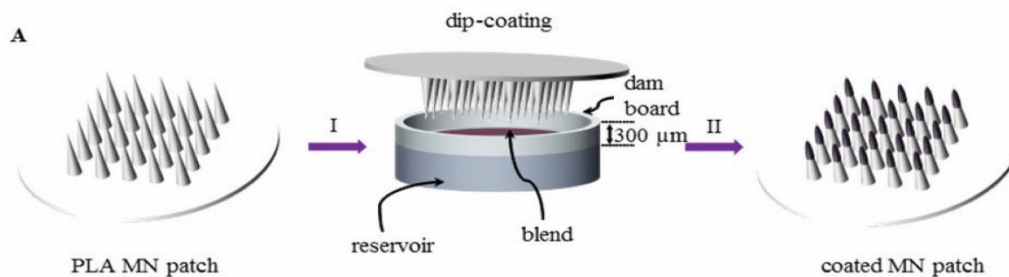


Figura 9. In figura possiamo vedere le fasi della fabbricazione dei microaghi rivestiti

Come ultimo passaggio, i microaghi rivestiti sono stati fatti asciugare in un forno di essiccazione sottovuoto a $25\ ^\circ\text{C}$ per 12 ore per poi essere pronte all'uso. Sono stati condotti esperimenti sul rilascio del farmaco e dissoluzione del farmaco sotto la pelle. Il farmaco viene rilasciato rapidamente nella fase iniziale e poi stabilizzato. Il rilascio raggiunge il 90% nei primi due minuti e quasi il 100% entro un'ora, indicando che quasi tutti i farmaci possono essere dissolti sotto la pelle e che i microaghi rivestiti hanno una notevole capacità di rilascio dei farmaci.

3.4 PROBLEMATICHE MICROAGHI

I microaghi sono strutture di somministrazione di farmaci poco invasivi. Tuttavia, i microaghi se sono contaminati possono causare maggiore rischio di infezione. Perciò, i microaghi monouso adeguatamente puliti e sterilizzati ridurrebbero notevolmente il rischio di infezione [26]. La pelle però è continuamente in contatto con entità ambientali e su di essa sono presenti determinate specie microbiche. Qualsiasi foro nella pelle può consentire l'ingresso di microrganismi che potrebbero causare infezioni. Conseguentemente, gli array di microaghi che comprendono centinaia o migliaia di microaghi potrebbero essere problematici. La

possibilità di infezione è legata a molti fattori, tra cui: il numero di fori e la loro dimensione, il numero di microbi che entrano nella pelle e la loro natura, la vulnerabilità del paziente alle infezioni. Risulta molto importante anche il tempo impiegato dalla pelle per recuperare le sue proprietà di barriera. Possono essere necessarie dalle 2 alle 40 ore per il recupero delle sue proprietà di barriera, a seconda che la pelle sia occlusa o meno e dalla geometria dell'ago. Le iniezioni transdermiche normalmente utilizzate portano anche a un piccolo gonfiore intorno alla zona di somministrazione. Questo avviene poiché lo strato cutaneo viene distrutto mentre un materiale estraneo al corpo viene inserito nella pelle [24]. Visto che la pelle è esposta a diversi stress ambientali, la pelle ha diversi meccanismi di difesa per proteggersi. Nel caso di pelle sensibile, l'utilizzo dei microaghi può causare irritazioni cutanee o allergie. Si può osservare arrossamento, dolore, gonfiore e prurito della pelle. I microaghi non toccano i recettori del dolore che si trovano in profondità nel derma, questo significa che provocano meno dolore rispetto a quello di un ago ipodermico. L'intensità del dolore che prova il paziente dipende dal numero di microaghi presenti nel cerotto, dalla lunghezza dei microaghi e dalla forma dell'ago. Più basso è il numero di microaghi sul cerotto e la lunghezza dei microaghi minore è il dolore del paziente durante la somministrazione del farmaco.

4 NANOPARTICELLE

Negli ultimi anni c'è stata una grande crescita della ricerca e delle applicazioni nel campo della nanoscienza e delle nanotecnologie. Nel campo della medicina c'è molto ottimismo sul fatto che la nanotecnologia porterà dei progressi importanti nella diagnosi e nel trattamento delle malattie. La nanotecnologia comprende lo sviluppo di materiali nella fascia di dimensione di 5-200 nm. Le applicazioni nel campo medico comprende la somministrazione di farmaci, la diagnostica sia in vitro che in vivo, prodotti nutraceutici e la produzione di materiali biocompatibili [31]. Le nanoparticelle ingegnerizzate sono uno strumento importante per la realizzazione di molte applicazioni, la loro dimensione è inferiore ai 100 nm, questo ha un impatto sulle loro funzionalità nelle applicazioni mediche. Le nanoparticelle risultano essere molto interessanti dal punto di vista medico si basa sulle loro caratteristiche uniche, come ad esempio [32] il loro potenziale per l'incapsulamento e il rilascio di farmaci grazie agli elevati rapporti superficie volume che è maggiore rispetto a quello di altre particelle, le loro proprietà quantistiche e la loro capacità di assorbire e trasportare altri materiali. Le nanoparticelle hanno una superficie funzionale relativamente ampia in grado di legare, assorbire e trasportare altri composti come farmaci, proteine e sonde. Nonostante la definizione indichi le nanoparticelle come corpi di dimensione inferiori a 100nm, nell'area

della somministrazione dei farmaci potrebbe essere necessarie nanoparticelle di dimensione maggiore, ovvero maggiore di 100 nm, per caricare una quantità sufficiente di farmaco sulle particelle. Oltre ciò, nella somministrazione dei farmaci non solo le particelle ingegnerizzate possono essere usate come trasportatori, ma lo stesso farmaco può essere formulato in scala nanometriche e quindi funzionare come un proprio “trasportatore”. Le nanoparticelle possono essere di origine biologica come fosfolipidi, lipidi, acido lattico, destrano, chitosano oppure avere caratteristiche chimiche come i vari polimeri, carbonio, silice e metalli.

4.1 MODELLAZIONE MATEMATICA NANOPARTICELLE

Ora vediamo la modellazione matematica che descrive il trasporto di nanoparticelle verso un sito da curare in questo caso un tumore curato con radioterapia. Il miglioramento dell'efficacia della radioterapia è un campo di grande interesse, le nanoparticelle radiosensibilizzanti sono agenti inerti che possono essere iniettati direttamente nel tumore per incrementare il danno causato alle cellule tumorali [33]. Anche se rimane da capire bene come l'esatta distribuzione delle nanoparticelle all'interno del tumore dopo l'iniezione. La distribuzione delle particelle nel tumore da curare ha un'influenza diretta sui risultati del trattamento, questo poiché l'effetto delle particelle radiosensibilizzanti è tipicamente localizzato. Sarebbe ottimale avere una distribuzione uniforme delle nanoparticelle nella superficie del tumore, senza ricadute nel tessuto sano circostante. Ora vediamo il modello matematico del trasporto delle nanoparticelle e del flusso di fluidi all'interno del tumore, che è diviso in tre parti.

La prima parte del modello calcola la velocità con cui le nanoparticelle si depositano sulle superfici cellulari, che è data da:

$$k_f = \frac{3(1 - \varepsilon)}{2\varepsilon d_c} \eta_s |u| \quad (26)$$

Dove ε (adimensionale) rappresenta la porosità del mezzo, d_c (m) è il diametro delle cellule, $|u|$ (m/s) è il modulo della velocità del fluido locale, η_s è l'efficienza di raccolta definita come il rapporto tra le particelle che si depositano sulla superficie della cella e il numero totale di particelle che attraversano la cella, è dato dalla seguente espressione:

$$\eta_s = \lambda \eta_0 \quad (27)$$

Dove λ indica l'efficienza di attacco che rappresenta l'effetto delle forze elettrostatiche repulsive sulla frazione di particelle che entrano in collisione con le cellule, mentre η_0 è l'efficienza del contatto del singolo collettore che descrive la frazione di particelle che entrano in contrasto con le superfici cellulari a causa della diffusione, dell'intercettazione e delle forze intramolecolari attrattive. L'efficienza del contatto del singolo collettore può essere espressa come:

$$\eta_0 = \eta_d + \eta_i + \eta_g \quad (28)$$

Dove η_d , η_i , η_g rappresentano rispettivamente il trasporto dovuto alla diffusione, il trasporto dovuto all'intercettazione, trasporto dovuto alla gravitazione. E sono dati da

$$\eta_d = 2.4 A_s^{\frac{1}{3}} N_R^{-0.081} N_{Pe}^{-0.715} N_{vdW}^{0.052} \quad (29)$$

$$\eta_i = 0.55 A_s N_R^{1.675} N_{AT}^{0.125} \quad (30)$$

$$\eta_g = 0.22 N_R^{-0.24} N_G^{1.11} N_{vdW}^{0.053} \quad (31)$$

L'efficienza dell'attaccamento è data da:

$$\lambda = 2.527 \times 10^{-3} N_{LO}^{0.7031} N_{E1}^{-0.3121} N_{E2}^{3.5111} N_{DL}^{1.352} \quad (32)$$

I coefficienti adimensionali riportati nelle formule appena descritte sono riassunti nella seguente tabella rappresentata in figura (10)

Coefficient	Value	Description
A_s	$\frac{2(1-\gamma^5)}{(2-3\gamma+3\gamma^5-2\gamma^6)}$ $\gamma = (1-\varepsilon)^{1/3}$	Porosity-dependent parameter of Happel model
N_R	$\frac{d_p}{d_c}$	Aspect ratio
N_{Pe}	$\frac{Ud_c}{D_p}$	Peclet number
N_{vdW}	$\frac{A_H}{k_B T}$	van der Waals number
N_{AT}	$\frac{A_H}{12\pi\mu r_p^2 U}$	Attraction number
N_G	$\frac{2}{9} \frac{r_p^2 (\rho_p - \rho_f) g}{\mu U}$	Gravity number
N_{LO}	$\frac{A_H}{9\pi\mu a_p^2 U}$	London number
N_{E1}	$\frac{\varepsilon_r \varepsilon_0 (\xi_p^2 + \xi_c^2)}{6\pi\mu r_p U}$	First electrokinetic parameter
N_{E2}	$\frac{2\xi_p \xi_c}{\xi_p^2 + \xi_c^2}$	Second electrokinetic parameter
N_{DL}	$2\kappa r_p$	Double Layer Force parameter

Figura 10. In figura i parametri usati precedentemente

La seconda parte del modello tratta la convezione dei nanofluidi all'intero del tumore (che viene trattato come un mezzo poroso), dove pressione e velocità del fluido sono risolte dalle equazioni di Brinkman. Le equazioni descrivono la conservazione della quantità di moto e della massa, con le condizioni che il fluido sia incomprimibile e stazionario attraverso il mezzo poroso. L'equazione di conservazione della massa dice che:

$$\rho \nabla u = \varphi_B - \varphi_L \quad (33)$$

Dove ∇u è la divergenza della velocità del fluido, ρ è la densità del fluido, φ_B è la fuoriuscita di fluido dai vasi capillari e φ_L rappresenta il fluido rimosso dall'interstizio al sistema linfatico. Nel caso specifico dei tumori si ha che il sistema linfatico non svolge le sue funzioni; quindi, si presuppone che il termine sia uguale a zero. Mentre l'equazione della quantità di moto è data da:

$$\frac{\rho}{\varepsilon} \left(\frac{\partial u}{\partial t} + (u \nabla) \frac{u}{\varepsilon} \right) = -\nabla p + \nabla \left\{ \frac{1}{\varepsilon} \left[\mu (\nabla u + (\nabla u)^T) + \frac{2}{3} \mu (u \nabla) I \right] \right\} - (k^{-1} \mu) u + F \quad (34)$$

Dove μ (kg/ms) è la viscosità dinamica, k (m^2) è la permeabilità del mezzo poroso, p (Pa) è la pressione del fluido interstiziale, F (N) è la somma di tutte le altre forze che agiscono nel sistema.

La terza parte del modello calcola la concentrazione spazio-tempo delle nanoparticelle all'interno del tumore. Il trasporto di nanoparticelle in un mezzo poroso è definito dall'equazione convenzione diffusione reazione, che è stata generalmente utilizzata per modellare il trasporto di particelle macromolecolari. Per il trasporto di nanoparticelle, il termine reazione rappresenta la deposizione di nanoparticelle sulla superficie cellulare poiché questo influisce notevolmente sulla concentrazione delle nanoparticelle all'interno del fluido. L'inclusione di un tasso di deposizione che dipende dalla concentrazione porta all'equazione finale di convenzione diffusione deposizione, data da:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \nabla(D_e \nabla C) - \nabla(uC) - k_f C \quad (35)$$

Dove C (mol/m^3) è la concentrazione molare delle nanoparticelle nel fluido, D_e (Kg/m^3) è la diffusività effettiva delle nanoparticelle, u (m/s) è la velocità del fluido calcolata nel precedente modello di convenzione nanofluidica, mentre k_f (adimensionale) è il coefficiente di velocità di deposizione delle nanoparticelle. Nell'equazione (35), il termine $\nabla(D_e \nabla C)$ descrive la diffusione delle particelle, $\nabla(uC)$ rappresenta la convenzione delle particelle, mentre il termine $k_f C$ indica la deposizione di particelle sulle cellule.

Ora parliamo della concentrazione delle particelle depositate, la concentrazione delle particelle che si depositano sulle superfici cellulari del mezzo poroso (tumore) viene calcolata risolvendo la seguente equazione:

$$\frac{\partial C_d}{\partial t} = \frac{k_f C}{S_v} \quad (36)$$

Dove C_d (Kg/m^3) è la concentrazione delle particelle depositate, k_f è il coefficiente di velocità di deposizione delle nanoparticelle, C (Kg/m^3) è la concentrazione delle particelle all'interno del fluido, mentre S_v è la superficie specifica. La superficie specifica è data dalla seguente relazione:

$$S_v = -\frac{6}{d_c} \varepsilon \ln(\varepsilon) \quad (37)$$

La superficie specifica rappresenta la superficie solida totale in un'unità di volume. Nell'equazione abbiamo che d_c (m) è il diametro delle particelle, mentre ε (adimensionale) è la porosità del mezzo. In figura possiamo vedere i valori che assumono i vari parametri precedentemente citati:

Parameters and Properties	Value
Tumour Porosity, ε	0.4
Fluid Density, ρ_f	960 kg/m ³
Fluid Viscosity, μ	1×10^{-3} kg/(ms)
Nanoparticle Density, ρ_p	1060 kg/m ³
Cell Diameter, d_c	15×10^{-6} m
Cell Surface Charge, ζ_c	-20 mV
Nanoparticle Surface Charge, ζ_p	0, -20 mV
Particle Diameter, d_p	40×10^{-9} m
Fluid Velocity, U	1×10^{-4} - 1×10^{-1} m/s
Nanoparticle Diffusivity, D_p	1×10^{-11} m ² /s (0 mV) 10^{-7} m ² /s (-20 mV)

Figura 11. In figura i valori dei parametri usati nella modellazione delle nanoparticelle

4.2 TIPOLOGIE DI NANOPARTICELLE

Ora vediamo le tipologie di nanoparticelle più promettenti per la somministrazione di farmaci.

4.2.1 NANOPARTICELLE POLIERICHE

Le nanoparticelle polimeriche sono considerate uno dei metodi migliori per la somministrazione di farmaci, la maggior parte di esse sono biodegradabili e biocompatibili con il corpo umano. Le nanoparticelle polimeriche risultano avere un buon potenziale per la modifica di superfici attraverso trasformazioni chimiche, inoltre fornisce un eccellente controllo farmacocinetico e sono idonei per l'incapsulamento e il rilascio di una vasta gamma di farmaci [34]. Le formulazioni di nanoparticelle composte da gelatine, chitosano, acido poliglicolico, acido polilattico, copolimero di poli. Oltre ciò i rivestimenti a base polimerica possono essere usati su altri tipi di nanoparticelle per modificare e migliorare le loro proprietà di biodistribuzione. Si è giunti alla conclusione che questi rivestimenti polimerici riducano l'immunogenicità e limiti il processo di fagocitosi delle nanoparticelle polimeriche da parte del sistema reticoloendoteliale, con annesso aumento dei livelli di ematici del farmaco in organi come reni, cervello e intestino. Le nanoparticelle polimeriche possono essere

formulate per contenere diverse tipologie di agenti, come ad esempio composti a basso peso molecolare; inoltre, recentemente la Food and Drug Administration ha approvato per l'uso sul corpo umano, nanoparticelle polimeriche come PLA e PLGA. La matrice polimerica provvede a non far degradare il farmaco e può anche fornire la gestione del farmaco dalle nanoparticelle. L'entità e il livello di rilascio del farmaco è influenzato dalla variazione del rapporto farmaco-polimero, dal peso molecolare e dalla composizione del polimero. Le proprietà superficiali delle nanoparticelle polimeriche risultano fondamentali per le caratteristiche di targeting. Visto che le nanoparticelle polimeriche entrano in diretto contatto con le membrane cellulari, le loro proprietà superficiali possono determinare il meccanismo con cui vengono assorbite dalle cellule. La dimensione delle nanoparticelle polimeriche è compresa tra i 10 e i 100 nm [35].

4.2.2 NANOPARTICELLE INORGANICHE

Negli ultimi dieci anni c'è stata una crescita nella ricerca e nello sviluppo per i materiali inorganici. Le nanoparticelle inorganiche generalmente hanno proprietà molto versatili, sono adatte al rilascio cellulare, ampia disponibilità, ricca funzionalità, ottima biocompatibilità, la capacità di avere un rilascio del farmaco mirato (nel caso di un tumore vengono colpite solo le cellule tumorali) e rilascio controllato di farmaci trasportati [36]. Le nanoparticelle inorganiche sono solitamente costituite da composti inorganici come silice e ossido di alluminio [34]. Però il nucleo delle nanoparticelle polimeriche non si limita soltanto a questi due materiali; ad esempio, i metalli, gli ossidi metallici, i solfuri metallici, possono essere utilizzati per produrre una moltitudine di nanoparticelle inorganiche di diverse, dimensione, forma e proprietà. Molte delle particelle inorganiche che potenzialmente possono essere utilizzate con la funzione di trasporto per il rilascio cellulare di vari farmaci, inclusi anche geni e proteine. Però, la maggior parte delle nanoparticelle inorganiche devono essere sottoposte a modifiche chimiche e/o biologiche per soddisfare i precisi requisiti per il rilascio cellulare, come buona biocompatibilità, elevata densità dei carichi delle nanoparticelle, forte affinità tra i trasportatori e le biomolecole, specificità del sito e altre funzionalità. Le modifiche che vengono apportate alle nanoparticelle dipendono soprattutto dalla tipologia di nanoparticelle che forniscono gruppi funzionali specifici sulla superficie; ad esempio, le nanoparticelle di silicio vengono modificate con specie silaniche. In generale le nanoparticelle inorganiche possono essere progettate per sfuggire al sistema reticoloendoteliale cambiando le dimensioni e la composizione superficiale. Oltracciò, possono essere porose e fornire un rivestimento fisico per proteggere un carico utile che

risulta intrappolato dalla denutrizione o dalla degradazione. Il diametro delle particelle inorganiche è inferiore a 10nm [37].

4.2.3 NANOPARTICELLE LIPIDICHE SOLIDE

Le nanoparticelle solide lipidiche risultano essere una grande innovazione nel campo delle nanoparticelle, sono utilizzate per fornire farmaci ai rispettivi target con migliore efficienza rispetto alle nanoparticelle polimeriche o inorganiche. Le nanoparticelle solide lipidiche sono meno nocive, presentano meno effetti avversi, sono più biocompatibili e sono facilmente biodegradabili [38]. Per una migliore stabilità fisica e chimica in ambienti critici farmaci lipofili, idrofili e idrofobici possono essere incapsulati in nanoparticelle solide polimeriche. Generalmente, le nanoparticelle solide lipidiche sono più stabili dei liposomi nei sistemi biologici poiché il loro nucleo è relativamente rigido ed è costituito da lipidi idrofobici che sono solidi a temperatura ambiente e corporea, circondati da un unico strato di fosfolipidi. Questi aggregati risultano ulteriormente stabilizzati da elevati livelli di tensioattivi. Le nanoparticelle solide lipidiche hanno parametri farmacocinetici controllabili e possono essere progettati con tre diverse forme: una matrice omogenea, un guscio arricchito con farmaco oppure un nucleo arricchito con farmaco [34]. Recentemente si è dimostrato che il carico utile del farmaco esce dal nucleo idrofobico a temperature più elevate, mentre al contrario, il carico utile del composto entra nel nucleo idrofobico a temperature minori. Queste proprietà vengono utilizzate per caricare e scaricare nanoparticelle lipidiche solide per la somministrazione di farmaco, sfruttando le tecniche per creare in determinati parti interessate ipotermia e ipertermia. Oltre a ciò, la quantità di tensioattivo utilizzata durante la produzione influisce sul profilo di rilascio del carico utile al farmaco. Il diametro delle nanoparticelle lipidiche solide varia tra i 50 e i 100nm [39].

4.2.4 LIPOSOMI

I liposomi si contraddistinguono per la loro facilità di preparazione, il controllo delle dimensioni e la loro discreta versatilità chimica. I liposomi sono descritti come nanoparticelle vescicolari auto assemblati composti principalmente da fosfolipidi (o altri derivati lipidici) e colesterolo. I liposomi hanno una membrana a doppio strato che separa il nucleo acquoso, detto lume, dalla fase acquosa esterna [40]. Grazie alla loro morfologia vescicolare, i liposomi possono incapsulare sia i farmaci idrofili nel lume che quelli idrofobici nella membrana. I liposomi possono essere progettati per aderire alle membrane cellulari così da

fornire un carico utile di farmaci oppure trasferire i farmaci dopo il processo di endocitosi da parte delle cellule [34]. I liposomi sono oggetto di ricerca da diverso tempo, tuttavia, ancora non hanno avuto un impatto medico significativo anche se sono molto usati nei prodotti cosmetici. Lo scarso utilizzo dei liposomi nel settore medico è causato dalla loro limitata stabilità biologica. Anche se recentemente sono stati dimostrati tempi di percorrenza più elevati dei liposomi in seguito alla funzionalizzazione con PEG (polietilenglicole). Questi tempi di percorrenza più lunghi sono in grado di consentire un migliore controllo della somministrazione dei farmaci terapeutici. I liposomi hanno una dimensione compresa tra i 30 nm e diversi micrometri [41].

4.2.5 DENDRIMERI

I dendrimeri sono macromolecole a base polimeriche formate da unità oligomeriche o monomeriche, tale che ogni strato di unità ramificate raddoppia o triplica il numero di gruppi periferici. Le loro caratteristiche come l'area vuota all'interno al loro interno, l'estensione della loro ramificazione, la loro facilità di modifica e preparazione e il controllo delle dimensioni portano i dendrimeri ad avere un ottimo potenziale per la somministrazione di farmaci. Solitamente i dendrimeri presentano una struttura simmetrica, con la possibilità di creare un'area centrale isolata del sito d'interesse attraverso la funzionalizzazione chimica [34]. Queste caratteristiche consentono ai dendrimeri di trasportare carichi di farmaci relativamente elevati, offrendo nello stesso momento la possibilità di personalizzare le loro interazioni con tessuti, cellule e sangue. Sono state intraprese attività di importanza sulla ricerca e lo sviluppo di dendrimeri di fosforo, poliglicerolo, PEG e polilisina. La dimensione dei dendrimeri influisce sui tempi di circolazione sanguinea e sulla distribuzione degli organi, con la loro carica superficiale che riveste un ruolo fondamentale nella tossicità che può essere in qualche modo modulata dalla funzionalità della superficie. I dendrimeri hanno un diametro che varia dai 4 a 10 nm, risultando essere le nanoparticelle più piccole [42].

5 CONCLUSIONE

Ora che abbiamo visto i principali metodi di somministrazione dei farmaci e i relativi modelli che lo descrivono possiamo trarre le nostre conclusioni. Per quanto riguarda le leggi Fick abbiamo visto come esiste una problematica riguardante il principio di causa effetto, che abbiamo compensato aggiungendo il tempo di rilassamento. Per i microaghi stanno emergendo nuovi e molti entusiasmanti concetti di microaghi che saranno di notevole importanza per il futuro. L'approccio dei microaghi viene applicato a diversi farmaci, anche

se ancora deve affrontare diverse sfide prima di essere immesso nel mercato, sono necessari ancora molti studi per l'approvazione clinica. Le maggiori problematiche associate alle tecnologie dei microaghi includono allergie cutanee, arrossimenti e irritazioni; quindi, una quantità limitata di farmaco può essere caricata nel microago. Una delle sfide più importanti risulta essere il passaggio di composti idrofili e di dimensioni elevate. L'obiettivo principale è aumentare la permeazione senza causare dolore eccessivo. Inoltre, ci sono delle problematiche se prima si formano pori con i microaghi e poi viene applicato il cerotto, poiché questo può portare a delle infezioni. Inoltre, si stanno sviluppando numerose tecnologie e varie modifiche ai microaghi convenzionali; il microago cavo 3M è uno di questi [43]. Questa tecnologia emergente è molto flessibile e può essere usata per somministrare alcune centinaia di milligrammi di proteine, che entrano direttamente nella circolazione sanguinea. È oggetto di ricerca anche la combinazione di ultrasuoni e somministrazione di farmaci per via transdermica del farmaco al fine di aumentare ulteriormente la permeabilità del farmaco [44]. Perciò i microaghi possono essere fabbricati con un'ampia gamma di modifiche per somministrare in maniera intelligente il farmaco attraverso la pelle, fornendo così una nuova direzione e rivoluzione nel sistema di somministrazione di farmaci transdermici. Riguardo le nanoparticelle possiamo dire che ne esistono una grande varietà. I parametri farmacocinetici delle nanoparticelle possono essere cambiati sulla base delle dimensioni, della forma e della funzionalizzazione della superficie. Progettando attentamente gli agenti di rilascio delle nanoparticelle si potrà avere una corretta localizzazione e somministrazione dei farmaci verso specifici bersagli biologici insieme all'efficiente evasione del sistema reticoloendoteliale. Oltre ciò, le nanoparticelle possono essere utilizzate per alterare i profili cinetici del rilascio di farmaci, portando a un rilascio più prolungato nel tempo dei farmaci, riducendo così la necessità di somministrazioni frequenti. Applicazioni di rilevanza e che sono oggetto di ricerca sono la somministrazione con nanoparticelle di farmaci al sistema nervoso centrale e al sistema cardiovascolare. La barriera ematoencefalica rappresenta una sfida importante per molti agenti terapeutici, le nanoparticelle potrebbero superare questa barriera e stabilire una nuova frontiera per gli agenti neurofarmacologici.

6 BIBLIOGRAFIA

[1] Huan Zhang, Jie Yang, Rongze Sun, Songren Han, Zhaogang Yang, Lesheng Teng, Microfluidics for nano-drug delivery systems: From fundamentals to industrialization, Acta Pharmaceutica Sinica B, Volume 13, Issue 8, 2023, Pages 3277-3299, ISSN 2211-3835

- [2] Cheng Zhu, Tianyu Liu, Fang Qian, Wen Chen, Swetha Chandrasekaran, Bin Yao, Yu Song, Eric B. Duoss, Joshua D. Kuntz, Christopher M. Spadaccini, Marcus A. Worsley, Yat Li, 3D printed functional nanomaterials for electrochemical energy storage, *Nano Today*, Volume 15, 2017, Pages 107-120, ISSN 1748-0132
- [3] Neil Convery, Nikolaj Gadegaard, 30 years of microfluidics, *Micro and Nano Engineering*, Volume 2, 2019, Pages 76-91, ISSN 2590-0072
- [4] Bharat Sharma, Ashutosh Sharma, Microfluidics: Recent Advances Toward Lab-on-Chip Applications in Bioanalysis, *Advanced engineering materials*, Volume 24, Issue 2, February 2022
- [5] JOUR, Microfluidics for Drug Development: From Synthesis to Evaluation, Liu Yuxiao, Sun Lingyu, Zhang Hui, Shang Luoran, Zhao Yuanjin, 2021/07/14, Volume 121, ISSN13, American Chemical Society
- [6] D'Alessandro Valerio, Dispense corso Termofluidodinamica dei sistemi biologici, 2021
- [7] Microfluidic Methods for Fabrication and Engineering of Nanoparticle Drug Delivery Systems, Zhang Lu, Chen Qinghua, Ma Yao, Sun Jiashu, 2020/01/21, *ACS Applied Bio Materials*, Volume 3, ISSN 1
- [8] M.R. Islam, B. Shabani, G. Rosengarten, J. Andrews, The potential of using nanofluids in PEM fuel cell cooling systems: A review, *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, Volume 48, 2015, Pages 523-539, ISSN 1364-0321
- [9] J. J. Blecher; T. A. Palmer; T. DebRoy, Laser-silicon interaction for selective emitter formation in photovoltaics. I. Numerical model and validation, *Journal of Applied Physics*, 1/12/2012, Volume 112, Issue 11
- [10] Zhiyi Zhang; Ping Zhao; Gaozhi Xiao; Min Lin; Xudong Cao, Focusing-enhanced mixing in microfluidic channels, *Biomicrofluidics* 2, March 2008, Volume 2, Issue 1
- [11] Milena Čukić, Slobodanka Galovic, Mathematical modeling of anomalous diffusive behavior in transdermal drug-delivery including time-delayed flux concept, *Chaos, Solitons & Fractals*, Volume 172, 2023, 113584, ISSN 0960-0779
- [12] Francesco Damiani, Soluzione numerica ai volumi finiti dell'equazione della conduzione termica in presenza di perfusione sanguigna, *Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica*, 2021

- [13] Lorenzo Capretto, Dario Carugo, Stefania Mazzitelli, Claudio Nastruzzi, Xunli Zhang, Microfluidic and lab-on-a-chip preparation routes for organic nanoparticles and vesicular systems for nanomedicine applications, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Volume 65, Issues 11–12, 2013, Pages 1496-1532, ISSN 0169-409
- [14] H. Suzuki, Chih-Ming Ho and N. Kasagi, "A chaotic mixer for magnetic bead-based micro cell sorter," in *Journal of Microelectromechanical Systems*, vol. 13, no. 5, pp. 779-790, Oct. 2004
- [15] José A. Ferreira, Paula de Oliveira, Pascoal da Silva, Laurent Simon, Flux tracking in drug delivery, *Applied Mathematical Modelling*, Volume 35, Issue 10, 2011, Pages 4684-4696, ISSN 0307-904X
- [16] The generalized Cattaneo equation for the description of anomalous transport processes, *Journal of Physics A: Mathematical and General*, Albert Compte, Ralf Metzler, 1997/11/07, Volume 30
- [17] Nitu Verma, Kishore Gajula, Rakesh Gupta, Beena Rai, Multiscale modeling of molecule transport through skin's deeper layers, *Computational Toxicology*, Volume 26, 2023, 100267, ISSN 2468-1113
- [18] Maria Fernandes, Laurent Simon, Norman W. Loney, Mathematical modeling of transdermal drug-delivery systems: Analysis and applications, *Journal of Membrane Science*, Volume 256, Issues 1–2, 2005, Pages 184-192, ISSN 0376-7388
- [19] Dongfei Liu, Hongbo Zhang, Flavia Fontana, Jouni T. Hirvonen, Hélder A. Santos, Current developments and applications of microfluidic technology toward clinical translation of nanomedicines, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Volume 128, 2018, Pages 54-83, ISSN 0169-409X
- [20] Amirifar L, Besanjideh M, Nasiri R, Shamloo A, Nasrollahi F, de Barros NR, Davoodi E, Erdem A, Mahmoodi M, Hosseini V, Montazerian H, Jahangiry J, Darabi MA, Haghniaz R, Dokmeci MR, Annabi N, Ahadian S, Khademhosseini A. Droplet-based microfluidics in biomedical applications. *Biofabrication*. 2022 Jan 24;14(2). doi: 10.1088/1758-5090/ac39a9. PMID: 34781274.
- [21] Czekalska MA, Jacobs AMJ, Toprakcioglu Z, Kong L, Baumann KN, Gang H, Zubaite G, Ye R, Mu B, Levin A, Huck WTS, Knowles TPJ. One-Step Generation of Multisomes

- from Lipid-Stabilized Double Emulsions. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2021 Feb 10;13(5):6739-6747. doi: 10.1021/acsami.0c16019. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33522221
- [22] Carine R. Nemr, Alexandros A. Sklavounos, Aaron R. Wheeler, Shana O. Kelley, Digital microfluidics as an emerging tool for bacterial protocols, *SLAS Technology*, Volume 28, Issue 1, 2023, Pages 2-15, ISSN 2472-6303
- [23] Choi K, Ng AH, Fobel R, Wheeler AR. Digital microfluidics. *Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif)*. 2012;5:413-40. doi: 10.1146/annurev-anchem-062011-143028. Epub 2012 Apr 9. PMID: 22524226
- [24] Tejashree Waghule, Gautam Singhvi, Sunil Kumar Dubey, Murali Monohar Pandey, Gaurav Gupta, Mahaveer Singh, Kamal Dua, Microneedles: A smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Volume 109, 2019, Pages 1249-1258, ISSN 0753-3322
- [25] Koen van der Maaden, Wim Jiskoot, Joke Bouwstra, Microneedle technologies for (trans)dermal drug and vaccine delivery, *Journal of Controlled Release*, Volume 161, Issue 2, 2012, Pages 645-655, ISSN 0168-3659
- [26] Tariq, N., Ashraf, M.W. & Tayyaba, S. A Review on Solid Microneedles for Biomedical Applications. *J Pharm Innov* 17, 1464–1483 (2022)
- [27] Vanshikha Singh, Prashant Kesharwani, Recent advances in microneedles-based drug delivery device in the diagnosis and treatment of cancer, *Journal of Controlled Release*, Volume 338, 2021, Pages 394-409, ISSN 0168-3659
- [28] Li Qiu,Zhang Jia,Chen Bo Zhi,Wang Qi,Guo Xin Dong, 2017/03/06, A solid polymer microneedle patch pretreatment enhances the permeation of drug molecules into the skin, Volume 7
- [29] Gargi Bhattacharjee, Nisarg Gohil, Malvika Shukla, Swati Sharma, Indra Mani, Alok Pandya, Dinh-Toi Chu, Nhat Le Bui, Yen-Vy Nguyen Thi, Khushal Khambhati, Rupesh Maurya, Suresh Ramakrishna, Vijai Singh, Exploring the potential of microfluidics for next-generation drug delivery systems, *OpenNano*, Volume 12, 2023, 100150, ISSN 2352-9520
- [30] Ling Liang, Ze Qiang Zhao, Yang Chen, Gui Yao Ren, Jun You Li, Xin Dong Guo, Some attempts to increase the amount of drug coated onto the microneedles, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, Volume 67, 2022, 102986

- [31] Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards, De Jong Wim H, Borm Paul JA, 2008/12/01, International Journal of Nanomedicine, Volume 3, ISSN 2
- [32] Katie J. Hogan, Marissa R. Perez, Antonios G. Mikos, Extracellular matrix component-derived nanoparticles for drug delivery and tissue engineering, Journal of Controlled Release, Volume 360, 2023, Pages 888-912, ISSN 0168-3659
- [33] Caddy G, Stebbing J, Wakefield G, Xu XY. Modelling of Nanoparticle Distribution in a Spherical Tumour during and Following Local Injection. *Pharmaceutics*. 2022; 14(8):1615.
- [34] Amir H. Faraji, Peter Wipf, Nanoparticles in cellular drug delivery, Bioorganic & Medicinal Chemistry, Volume 17, Issue 8, 2009, Pages 2950-2962, ISSN 0968-0896
- [35] Elsabahy 2012 DesignOP, Design of polymeric nanoparticles for biomedical delivery applications, Mahmoud Elsabahy and Karen L. Wooley, Chemical Society reviews, 2012, Volume 41, Pages 2545-61
- [36] Zhi Ping Xu, Qing Hua Zeng, Gao Qing Lu, Ai Bing Yu, Inorganic nanoparticles as carriers for efficient cellular delivery, Chemical Engineering Science, Volume 61, Issue 3, 2006, Pages 1027-1040, ISSN 0009-2509
- [37] Zhi Yang, Minghan Xu, Yun Liu, Fengjiao He, Feng Gao, Yanjie Su, Hao Wei* and Yafei Zhang, Nitrogen-doped, carbon-rich, highly-photoluminescent carbon dots from ammonium citrate, Nanoscale, 2013
- [38] Saud Almawash, Solid lipid nanoparticles, an effective carrier for classical antifungal drugs, Saudi Pharmaceutical Journal, Volume 31, Issue 7, 2023, Pages 1167-1180, ISSN 1319-0164
- [39] Vancha Harish, Sharfuddin Mohd, Devesh Tewari, Narendra Kumar Pandey, Sukriti Vishwas, Malakapogu Ravindra Babu, Mohamad Ayman Salkini, Zia ur Rehman, Jehan Talaq Alotaibi, Renad Fahad Alotaibi, Fahad Abdulaziz Alrashed, Parteek Prasher, Nitin Sharma, Gaurav Gupta, Vikash Jakhmola, Yogendra Singh, Terezinha de Jesus Andreoli Pinto, Keshav Raj Paudel, Neeraj Mittal, Thakur Gurjeet Singh, Poonam Arora, Kamal Dua, Sachin Kumar Singh, Unravelling the role of solid lipid nanoparticles in drug delivery: Journey from laboratory to clinical trial, Journal of Drug Delivery Science and Technology, Volume 85, 2023, 104616, ISSN 1773-2247

- [40] Seyithan Kansız, Yaşar Murat Elçin, Advanced liposome and polymersome-based drug delivery systems: Considerations for physicochemical properties, targeting strategies and stimuli-sensitive approaches, *Advances in Colloid and Interface Science*, Volume 317, 2023, 102930, ISSN 0001-8686
- [41] Wu Fu-Gen, Allahou Latifa W., Madani Seyed Yazdan, Seifalian Alexander, 2021/09/01, Investigating the Application of Liposomes as Drug Delivery Systems for the Diagnosis and Treatment of Cancer
- [42] Rangaramanujam M. Kannan, Ian Pitha, Kunal S. Parikh, A new era in posterior segment ocular drug delivery: Translation of systemic, cell-targeted, dendrimer-based therapies, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Volume 200, 2023, 115005, ISSN 0169-409X
- [43] Burton, S.A., Ng, C.Y., Simmers, R. *et al.* Rapid Intradermal Delivery of Liquid Formulations Using a Hollow Microstructured Array. *Pharm Res* 28, 31–40 (2011).
<https://doi.org/10.1007/s11095-010-0177-8>
- [44] Tao Han, Diganta Bhusan Das, Potential of combined ultrasound and microneedles for enhanced transdermal drug permeation: A review, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Volume 89, 2015, Pages 312-328, ISSN 0939-641
