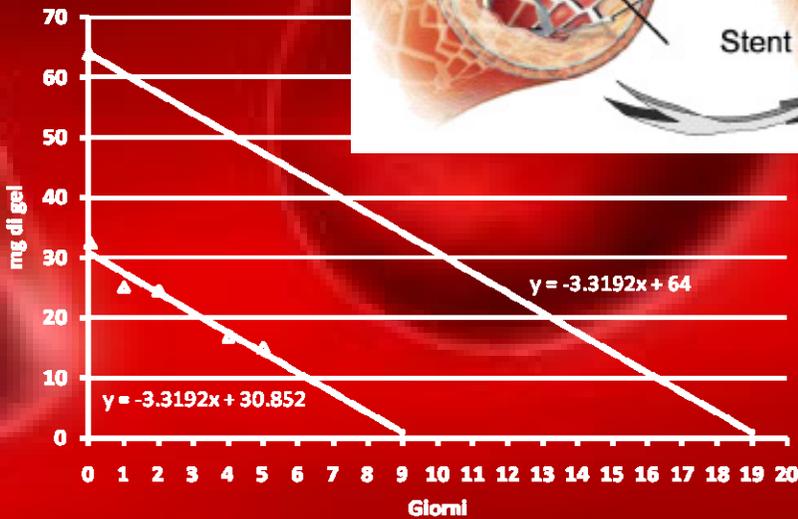
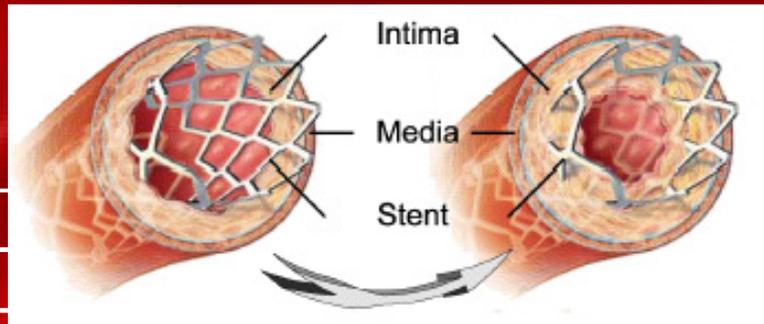


Stent coronarici a rilascio controllato di farmaco: una tecnica innovativa di ricopertura

Stent coronarici a rilascio controllato di farmaco: una tecnica innovativa di ricopertura



Luca Rabbia

Luca Rabbia



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Facoltà di Ingegneria

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

**Stent coronarici a rilascio controllato di
farmaco: una tecnica innovativa di
ricopertura**

Tesi in

Principi di Ingegneria Chimica

Relatori:

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Prof. Ing. Anna Angela Barba

Candidato:

Luca Rabbia

matricola 0620200090

Anno Accademico 2009/2010

Alla mia famiglia

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Romans
La data prevista per la discussione della tesi è il 28/07/2010
Fisciano, 12/07/2010

Sommario

Sommario	I
Indice delle figure	V
Indice delle tabelle	XI
Introduzione	1
1.1 L'aterosclerosi e l'operazione di Angioplastica Percutanea Transluminale	2
1.1.1 Dal By-pass all'angioplastica con stent	2
1.2 Esecuzione dell'operazione di angioplastica	5
1.3 Gli stent	8
1.4 Stato dell'arte	17
1.4.1 Stent per il rilascio endovascolare di un farmaco e metodo per usarlo	17
1.4.2 Stent flessibile a pallone espandibile bioassorbibile che eluisce un farmaco	17
1.4.3 Stent ricoperto da una pellicola che rilascia un farmaco	18
1.4.4 Stent a segmenti flessibili	18
1.4.5 Stent che rilascia un farmaco per prevenire una trombosi	19
1.4.6 Stent che eluisce un farmaco da uno strato di rilascio biodegradabile attaccato con un rivestimento graffato per imprimatura elettrica	19
1.4.7 Stent con copertura farmaco/polimero riflussati e metodo di preparazione	20
1.5 Obiettivi	20

Materiali e Metodi 21

2.1 Materiali _____	22
2.1.1 Pluronic F127	22
2.1.2 Alginato	25
2.1.3 Solfato di rame	26
2.1.5 Stent	26
2.1.6 Sangue simulato	27
2.2 Apparecchiature _____	30
2.2.4 Spettrofotometro	31
2.3 Metodi _____	32
2.3.1 Preparazione del gel	32
2.3.2 Preparazione delle soluzioni diluite di solfato di rame	34
2.3.3 Preparazione dei tamponi	34
2.3.4 Preparazione del sangue simulato	36
2.3.5 Analisi spettrofotometrica	43

Inserzione e Covering 47

3.1 Tecniche preliminari _____	48
3.1.1 Iniezione preliminare (senza stent)	48
3.1.2 Iniezione con stent da catetere professionale	51
3.2 Tecnica perfezionata _____	57
3.3 Caratterizzazione del gel _____	60
3.4 Tecnica per l'individuazione del rame e dei principi attivi	64
3.4.1 Ioni Cu^{2+} in tampone bicarbonato	65
3.4.2 Teofillina in tampone bicarbonato	66
3.4.3 Teofillina e Cu^{2+} in tampone bicarbonato	67
3.4.4 Gel di Pluronic F127, alginato e ioni Cu^{2+} in tampone bicarbonato	69

Modellazione	71
4.1 Modellazione dei fenomeni di reticolazione del gel in geometria rettangolare _____	72
4.1.1 Modello di partenza	72
4.1.2 Evoluzione del modello di partenza	77
4.2 Modellazione dei fenomeni di reticolazione del gel in geometria cilindrica _____	79
4.2.1 Determinazione della costante di equilibrio liquido/gel	87
4.2.2 Modello definitivo	92
Erosione della copertura dello stent in arteria simulata	97
5.1 Realizzazione dell'arteria simulata _____	98
5.1.1 Parte fissa di circuito	100
5.1.2 Parte mobile di circuito	107
5.2 Prove di erosione _____	110
5.2.1 Caratterizzazione dell'erosione e risultati	112
Conclusioni.....	117
6.1 Conclusioni _____	118
6.2 Obiettivi futuri _____	118
Lista delle pubblicazioni	119
Lista delle pubblicazioni _____	120
Bibliografia.....	125

Indice delle figure

Figura 1. Evoluzione della formazione di una placca aterosclerotica.....	2
Figura 2. Esecuzione di un intervento di by-pass aorto-coronarico.....	3
Figura 3. Un'arteria coronaria prima e dopo l'intervento di by-pass.....	3
Figura 4. (a) Schematizzazione dell'operazione di angioplastica percutanea transluminale. (b) Conduzione dell'operazione in presenza di stent.....	4
Figura 5. Il percorso del catetere.	5
Figura 6. Inserimento della cannula-introdotto e del sistema di protezione.	6
Figura 7. Posizionamento e gonfiaggio del palloncino.....	6
Figura 8. Introduzione, dilatazione e funzionamento dello stent.....	6
Figura 9. Brochure di alcuni stent in commercio.....	7
Figura 10. Stent con palloncino (a, b, c, d) e stent autoespandenti (e, f, g, h).	8
Figura 11. Conformazione a cella chiusa (a sinistra) ed a cella aperta (a destra).	11
Figura 12. Stent a spirale ad elica.....	12
Figura 13. Arteria con presenza di impianto di stenting (a sinistra) ed arteria interessata da restenosi (a destra).	13
Figura 14. Stent medicato.....	13
Figura 15. Stent posizionato su un catetere con palloncino.....	14
Figura 16. Sezione di un'arteria in presenza di un sistema di rilascio "stent-medicato" del tipo ipotizzato.....	15
Figura 17. Struttura chimica di un pluronico generico.....	22
Figura 18. Griglia dei Pluronic.....	24
Figura 19. Griglia dei Pluronic nella quale compare, evidenziata in viola, l'area di best gel formation in alto a destra.....	24
Figura 20. La struttura chimica degli alginati.....	25
Figura 21. Le strutture "egg-box" (a "scatola di uova") caratteristiche dei geli rigidi di alginato. Le sfere rosse sono i cationi bivalenti.....	26

Figura 22. Etichetta della confezione dello stent coronarico Numen®	27
Figura 23. Struttura chimica dell'HPMC.....	28
Figura 24. Viscosimetro di Ubbelohde.	30
Figura 25. Sistema di termostatazione.	31
Figura 26. Microscopio Ottico.....	31
Figura 27. Spettrofotometro UV-visibile.....	32
Figura 28. Soluzione acquosa di Pluronic F127 e di Alginato pronta per l'uso.....	33
Figura 29 Soluzione acquosa di CuSO ₄	33
Figura 30. Viscosità del sangue in base alla lunghezza del vaso.	38
Figura 31. Profili laminari di velocità in un'arteria con $Wo=0.5$ a tempi diversi (corrispondenti a diversi angoli di fase).....	40
Figura 32. Profili laminari di velocità con $Wo=6.5$ a tempi diversi (corrispondenti a diversi angoli di fase).....	40
Figura 33. Diagramma viscosità vs concentrazione di HPMC. Ogni retta indica una tipologia di polimero diversa.	41
Figura 34. Grafico della variazione di viscosità con la temperatura a diverse concentrazioni di polimero.	42
Figura 35. Relazione tra assorbanza e concentrazione di una soluzione, secondo la legge di Lambert-Beer.	45
Figura 36. Giunto di iniezione	48
Figura 37. Tipi di catetere utilizzati.....	49
Figura 38. Schematizzazione della fuoriuscita del gel dai cateteri usati.....	51
Figura 39. Catetere professionale	51
Figura 40. Stent posizionato. Panoramica e particolare.....	53
Figura 41. Palloncino posto alla fine del catetere.	54
Figura 42. Gel reticolato all'interno del tubo siliconico.	55
Figura 43. Stent ricoperto dal gel.....	56
Figura 44. Stent con il gel osservato al microscopio ottico.	57
Figura 45. Sistema filo "stampo" e valvola.	58
Figura 46. Passaggio del colorante attraverso lo stent ricoperto.....	59
Figura 47. Tubo sezionato e stent ricoperto.....	59
Figura 48. Spettri di soluzioni tampone bicarbonato con ioni rame a diverse concentrazioni.....	61
Figura 49. Retta di taratura degli ioni rame in tampone bicarbonato alla lunghezza d'onda di 282 nm.	62

Figura 50 Dati degli spettri (EXP) e curve di fitting (FIT) di soluzioni tampone con ioni Cu^{2+} .	65
Figura 51. Legge di Lambert-Beer applicata al caso precedente.	66
Figura 52. Dati degli spettri (EXP) e curve di fitting (FIT) di soluzioni tampone con teofillina.	66
Figura 53. Dati degli spettri delle soluzioni tampone con rame e teofillina (EXP) e relative curve di fitting (FIT).	68
Figura 54. Dati degli spettri (punti) e del fitting (linee) delle soluzioni di gel disciolte in tampone bicarbonato.	69
Figura 55. Sistema bifasico solido-liquido.	72
Figura 56. Evoluzione temporale dei profili di concentrazione di rame nella fase solida (in nero) e di concentrazione delle strutture "egg-box" (in rosso), con l'indicazione dello spessore di reticolazione S^* .	74
Figura 57. Spessore del film di gel rigido in funzione della concentrazione di ioni Cu^{2+} al variare del tempo di esposizione (simboli: dati sperimentali, linee: predizioni del modello).	75
Figura 58. Spessore del film di gel rigido in funzione del tempo di esposizione al variare della concentrazione di Cu^{2+} (simboli: dati sperimentali, linee: predizioni del modello).	75
Figura 59. Risultati sperimentali (simboli) e previsioni del modello (superficie delimitata dalle curve rosse) in una rappresentazione tridimensionale.	76
Figura 60. Confronto tra dati reali e modello dopo l'ottimizzazione.	78
Figura 61. Mesh del dominio di integrazione.	81
Figura 62. Grafico dei profili di concentrazione Q ottenuto dal modello.	82
Figura 63. Profili di concentrazione di Q adimensionale lungo il raggio adimensionale del cilindro a diversi tempi adimensionali (in legenda), con parametro α del valore di 0.87.	82
Figura 64. Profili di concentrazione di S adimensionale lungo il raggio adimensionale del cilindro a diversi tempi adimensionali (in legenda), con parametro α del valore di 0.87.	83
Figura 65. Particolare del profilo S adimensionale. La linea nera rappresenta la concentrazione S^* di 0.392 g/L.	83
Figura 66. Andamento dello spessore di reticolazione adimensionalizzato con il numero di Fourier. Ad ogni curva corrisponde un valore diverso del parametro α , da 0.81 a 0.9.	84
Figura 67. Andamento dello spessore di reticolazione con il tempo. Ogni curva rappresenta un cilindro cavo di raggio interno, da 1.2 a 1.35 mm.	84
Figura 68. Particolare del grafico dell'andamento dello spessore di reticolazione con il tempo.	85

Figura 69. Concentrazione residua degli ioni rame vs tempo di esposizione (espresso in minuti).....	89
Figura 70. Piastra di Petri dell'esperimento.....	90
Figura 71. Profili di concentrazione di ioni rame in fase liquida a diversi valori della costante di equilibrio K , confrontati con i dati sperimentali.	91
Figura 72. Sezione del cilindro con indicazione dei profili (che variano solo lungo la direzione radiale) e delle dimensioni.	92
Figura 73. Profilo della concentrazione di ioni rame in fase liquida C.....	94
Figura 74. Profilo di concentrazione di ioni rame in fase gel Q a diversi tempi.....	94
Figura 75. Profilo di concentrazione degli egg-box S a diversi tempi. S^* è la concentrazione di egg-box necessaria a considerare il gel reticolato.....	95
Figura 76. Avanzamento dello spessore di reticolazione.....	95
Figura 77. Schematizzazione del circuito idraulico.....	99
Figura 78. Intelaiatura metallica con il circuito.....	100
Figura 79. Tubi in PVC, teflon e collanti.....	100
Figura 80. Valvola di intercettazione.....	101
Figura 81. Pompa peristaltica.....	102
Figura 82. Motoriduttore. Panoramica esterna e sezione interna.....	102
Figura 83. Andamento della portata e dei giri al minuto della pompa con il voltaggio ad essa applicato.....	103
Figura 84. Manometro Bourdon, esterno ed interno.....	104
Figura 85. Elementi di raccorderia in PVC. A sinistra raccordo a gomito (grigio) e connettore per il tubo di silicone con coperchio (nero). A destra raccordo a T (grigio), raccordo per collegare il connettore del tubo di silicone ai tubi in PVC (grigio) e manicotto per collegare il manometro alle T (nero).....	105
Figura 86. Tubo in silicone.....	105
Figura 87. Schema riepilogativo della parte fissa del circuito comprendente anche il sensore di flusso e l'elettrovalvola.....	106
Figura 88. Parte di circuito immersa nel bagno termostato a 37°C.....	108
Figura 89. Elementi di raccorderia e valvole della parte mobile di circuito.....	108
Figura 90. Schema rappresentativo della parte mobile del circuito. La linea più spessa rappresenta il percorso principale del fluido (lo stent è la parte compresa tra le due valvole nel bagno termostatico). Le linee più sottili rappresentano i tubi di prelievo e di scarico del sangue simulato.....	109
Figura 91. Fase di carico del fluido di lavoro nel circuito. Le valvole collegate al prelievo ed allo scarico sono aperte, quelle a cui va collegata l'arteria con lo stent sono invece chiuse.....	110

Figura 92. Impianto in fase di prelievo dopo l'inserzione del tubo con lo stent.....	111
Figura 93. Fase di scarico del circuito.	112
Figura 94. Spettri di alcune prove di erosione.	114
Figura 95. Curva di erosione riferita al rame.....	115
Figura 96. Curva di erosione riferita al gel.....	115
Figura 97. Regressione lineare dei dati sperimentali sul gel e previsioni sulla durata del gel in presenza di dispersione massica iniziale.....	116

Indice delle tabelle

Tabella 1. Alcuni stent attualmente in commercio.	9
Tabella 2. Caratteristiche di un dispositivo di stenting ideale.	9
Tabella 3. Parametri di classificazione degli stent.	10
Tabella 4. Caratteristiche di alcuni stent metallici.	12
Tabella 5. Alcuni stent metallici con coating polimerico.	16
Tabella 6. Caratteristiche di uno stent biodegradabile.	16
Tabella 7 Proprietà dei Pluronic. A: copolimero. B: Massa molecolare media. C: PEO wt%. D: Melting pour point. E: Viscosità (cps). F: Tensione superficiale allo 0.1% a 25°C (dyn cm-1). G: Cloud point in soluzione acquosa all'1% (°C). H: HLB (Hydrophilic-lipophilic balance).	23
Tabella 8. Caratteristiche tecniche del sistema catetere-stent.	27
Tabella 9. Confronto tra la nomenclatura USP e EP in relazione alla classificazione dell'HPMC.	29
Tabella 10. Specifiche per HPMC K15M.	29
Tabella 11. Quantità di NaOH per ottenere un determinato pH.	36
Tabella 12. Costituenti del plasma.	37
Tabella 13. Tipo di flusso nelle varie arterie.	39
Tabella 14. Risultati delle misurazioni di viscosità.	42
Tabella 15. Tipologie di tubi siliconici delle prove preliminari.	49
Tabella 16. Tipologie di cateteri utilizzati nelle inserzioni preliminari.	49
Tabella 17. Indice delle masse W_n	62
Tabella 18. Risultati delle prove di caratterizzazione (pesi in grammi).	63
Tabella 19. Parametri relativi alle curve gaussiane riferite alla teofillina in tampone fosfato ed in tampone bicarbonato.	67
Tabella 20. Soluzioni di teofillina e rame in tampone bicarbonato.	68
Tabella 21. Risultati del fitting delle soluzioni di rame e teofillina.	68

Tabella 22. Risultati del fitting delle soluzioni tampone con il gel.....	70
Tabella 23. Variabili di processo adimensionalizzate.....	80
Tabella 24. Raggio interno, spessore e tempo di reticolazione di uno spessore di 50, 100 e 150 μm per vari α	86
Tabella 25. Risultati dell'esperimento per la determinazione della costante di equilibrio della relazione tra ioni rame in fase liquida ed in fase gel.....	88
Tabella 26. Dati utilizzati nel modello.....	89
Tabella 27. Dati dell'ottimizzazione.....	91
Tabella 28. Dati del modello cilindrico definitivo.	93
Tabella 29. Caratteristiche fluidodinamiche di alcune arterie [14].	99
Tabella 30. Caratteristiche tecniche della pompa peristaltica.	102
Tabella 31. Dati caratteristici della pompa peristaltica.	103
Tabella 32. Componenti della parte fissa di circuito.	107
Tabella 33. Costituenti della parte mobile di circuito.	109
Tabella 34. Dati ricavati dalle prove di erosione.	113

Lista delle pubblicazioni

Lista delle pubblicazioni

Barba A.A., Chirico S., D'Amore M., Lamberti G., **Rabbia L.**, Marmora A. G., Titomanlio G., "Micellization and gelation behaviour of a PEO-PPO-PEO Co-Polymer (F127), investigated by means of calorimetric and dielectric measurements", presentato a 24th Annual Meeting of Polymer Processing Society (PPS-24), Salerno (Italia), (2008).

Barba A.A., D'Amore M., **Rabbia L.**, Cascone S., Lamberti G., Titomanlio G., Grassi M., Grassi G., "Gelification of polymer blends for coating of eluting stents", presentato a 7th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (PBP), Valletta (Malta), (2010).

Barba A.A.; Lamberti G.; **Rabbia L.**; Grassi M., Grassi G., Larobina D., "Design and characterization of polymeric blends for biomedical applications", da presentare al 8th *Central European Symposium on Pharmaceutical Technology CESPT-8*, 16 - 18 Settembre 2010, Graz (Austria).

È allegato l'abstract esteso della seguente comunicazione a convegno:

Barba A.A.; d'Amore M.; Cascone S.; Lamberti G.; **Rabbia L.**; Titomanlio G.; Grassi M.; Grassi G. "Pluronic/alginate gels in drug eluting stents preparation", da presentare al *19th International Congress of Chemical and Process Engineering CHISA 2010 and the 7th European Congress of Chemical Engineering ECCE-7*, 28 Agosto - 1 Settembre 2010, Praga (Repubblica Ceca).



19th International Congress of Chemical and Process Engineering
7th European Congress of Chemical Engineering ECCE-7

28 August - 1 September, 2010
Prague, Czech Republic

Pluronic/alginate gels in drug eluting stents preparation

A.A. Barba¹, M. d'Amore¹, S. Cascone², G. Lamberti³, L. Rabbia³, G. Titomanlio²,
M. Grassi³, G. Grassi⁴

Università degli Studi di Salerno, via Ponte don Melillo, Fisciano (SA), 84084, Italy

¹Dipartimento di Scienze Farmaceutiche

²Dipartimento di Ingegneria Chimica e Alimentare

Università degli Studi di Trieste

³ Dipartimento dei Materiali e delle Risorse Naturali, P.le Europa 1, Trieste, 34127, Italy

⁴ Dipartimento di Scienze della Vita, Via Giorgieri 1, Trieste, 34127, Italy

E-mail(s): aabarba@unisa.it (A. A. Barba), mdamore@unisa.it (M. d'Amore),

scascone@unisa.it (S. Cascone), glamberti@unisa.it (G. Lamberti), gtitomanlio@unisa.it (G.

Titomanlio), mariog@dicamp.univ.trieste.it (M. Grassi), ggrassi@units.it (G. Grassi)

Introduction

The restenosis of the artery treated by percutaneous transluminal angioplasty (PTA) is one of the main drawback of this surgical treatment. Bare-metal stents are generally placed in the artery lumen at the site of stenosis (lumen occlusion by atherosclerotic plaques), significantly improving the clinical outcome of treated patients. Indeed, the frequent induction of the exuberant proliferation of coronary smooth muscle cells (CSMCs), determines the re-occlusion of the treated artery tract (in-stent restenosis). A solution for this problem is under studying by approaches that involve the use of drug eluting stents (DES) which are able to release in situ antiproliferative drugs.

Gelling matrix made up by Pluronic F127 (PF127) and alginate have been proposed as a suitable endo-arterial delivery system. PF127 can and alginate, separately, are able to form reverse thermoresponsive hydrogels and temperature insensitive ionotropic gels respectively. The innovative therapeutic procedure provides that, after stent implantation, the Pluronic with drug/alginate aqueous solution is applied, by means of a catheter, to the endo-vascular surface with the consequent gelation of the PF127 due to the body temperature. Subsequently, the inner surface of the gel is briefly exposed to a bivalent cation solution thus inducing the formation of a strong alginate gel directly facing the blood. The strength of hard gel is due to interactions between alginate and ions, the resulting structures are called egg-boxes. Cations have not enough time to diffuse through the entire gel thickness thus they leave a "soft" gel layer in contact with the artery wall that can release the drugs to the arterial wall where CSMCs, the target cells, reside. The alginate gel layer, on the contrary, is sufficiently hard to resist to the blood flow erosion and to protect, at the same time, the "soft" layer [1].

The aim of this work is to investigate the kinetic of alginate reticulation in presence of cuprum ions and to optimize the conditions for stent covering. In-vitro and in-silico models of a human artery, in order to test and to characterize the experimental procedure to cover the stent are performed.

Experimental

Materials

The aqueous solution of Pluronic F127 and alginate (Protanal LF10/60, with 30% mannuronic acid, 70% guluronic acid residues) was prepared with the so called "cold method", by slow

addition, under stirring, of given amount of PF127 (18% w/w) and LF10/60 (2% w/w) to distilled water in a beaker kept at 8°C. After dissolution, the system was stored at 4°C for 12h (gelling phenomena and Pluronic solution behaviour are studied by previous experiments [2]). As reticulating agent solutions of CuSO_4 with several concentrations have been used.

Methods

To produce the hard-gel films some ml of Pluronic/alginate/water solution was poured in a Petri dish, which was placed in a thermostatic bath at 37°C to allow the thermal gelation of the Pluronic. After the soft-gel production, some Cuprum sulfate solution was poured on the gel layer, and the reticulation was performed for several times. Reticulation times investigated were 1, 2, 3, 4 and 5 minutes; the concentrations of Cuprum were 1, 2, 3, 4 and 5 g/L of Cu^{2+} . After the reticulation, the hard-gel layer was removed, washed and its thickness was measured.

The Pluronic/alginate/water solution was also injected in a silicone tube mimicking a human artery (internal diameter 3 mm), by a small tube (outer diameter 2.4 mm) mimicking the catheter. By this way, hollow cylinders of gel (height 2-3 cm, thickness about 300 microns) were obtained to test the feasibility of the proposed techniques.

Modeling

A mathematical model to describe the reticulation phenomenon was proposed, accounting for cuprum ions diffusion and strong gel production (modeled as a first-order reaction). Model parameters (diffusion coefficient, kinetic rate constant) were tuned by comparison with experimental data.

Results and Discussions

The *in-silico* model is developed to simulate the reticulation phenomenon in a geometry approximating a stent covered by gel, i.e. a hollow thin-walled cylinder. This is performed by a FEM commercial code (COMSOL Multiphysics® 3.4), writing and solving the diffusion-reaction equations for Cu^{2+} ions and for reticulated hard-gel. The domain of integration is showed in Figure 1. The model consists of two equations, the former to describe cuprum behavior in soft gel phase and the latter to



Figure 1. The domain of integration for the simulation of alginate reticulation in the real artery (*in-silico* model).

describe the irreversible reaction of egg-boxes formation. Cuprum concentration in soft gel is related to ions concentration in the liquid solution by a linear equilibrium relation. Model parameters are obtained from the fitting of several experimental data [3]. There is a good correspondence between model and experimental data. Thus, gel behaviour with time can be predicted. Egg-boxes concentration versus cylinder radius at different times are represented in Figure 2. S^c is critical egg-box concentration above which the gel can be considered totally reticulated.

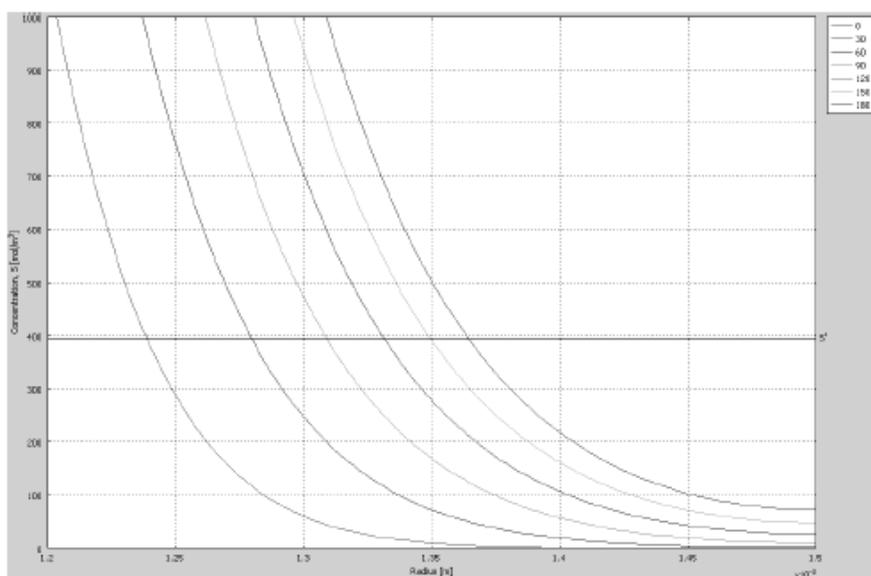


Figure 2. Egg-boxes concentration profiles versus cylinder radius at different times. The gel becomes "hard" when egg-boxes concentration reach value S^0 . Since the cylinder thickness is very low, after a few time all gel can be considered reticulated.

Conclusions

The kinetic of alginate reticulation is investigated by an *ad-hoc* designed experiment, and it is described by a mathematical model, which is found able to describe nicely experimental data.

References

- [1] G. Grassi, E. Noro, R. Farra, G. Guarnieri, R. Lapsin, M. Grassi, P. Matricardi, T. Coviello, A. DalCortivo, F. Alhaique, *J. Contr. Rel.* 116 e85-e87, 2006
- [2] A.A. Barba, M. d'Amore, M. Grassi, S. Chirico, G. Lamberti, G. Titomanlio, *J. Appl Pol Sci* 114(2), 688-695, 2009
- [3] A.A. Barba, M. d'Amore, L. Rabbia, S. Cascone, G. Lamberti, G. Titomanlio, M. Grassi, G. Grassi, 7th PBP, Malta, 2010

Bibliografia

1. <http://www.centrocuoremilano.com/carotide/stent.asp>
2. Malvin E. Ring, How a dentist's name became a synonym for a life-saving device: the story of Dr. Charles Stent, *Journal of the History of Dentistry*, Vol. 49, No. 2 (2001).
3. N. Nelken, P. A. Schneider, Advances in stent technology and drug-eluting stents, *Surgical Clinics of North America*, 84 1203–1236 (2004).
4. Y. P. Kathuria, Some aspects of drug eluting stents, *International Journal of Cardiology*, **119** 380-383 (2007).
5. M.N. Babapulle, M.J. Eisenberg, Coated Stent for the Prevention of Restenosis : Part II, *Circulation* **106** 2859-2866 (2002).
6. G. Grassi, E. Noro, R. Farra, G. Guarnirei, R. Lapasin, M. Grassi, P. Matricardi, T. Coviello, A. Dal Cortivo, F. Alhaique, Rheological and mechanical proprieties of Pluronic-alginate gels for drug-eluting stent coating, *Journal of controlled release*, **116** e85-e87 (2006).
7. L. Rabbia. I Copolimeri Pluronici. Termodinamica e cinetica di micellizzazione e gelificazione. Tesi di laurea in Ingegneria Chimica Università degli Studi di Salerno (2007).
8. A. G. Marmora. Termodinamica di micellizzazione e gelazione di soluzioni acquose di copolimeri pluronici. Tesi di laurea in Ingegneria Chimica Università degli studi di Salerno (2007).
9. I. Pacifico. Cinetica di gelazione di soluzioni acquose di copolimeri pluronici. Tesi di laurea in Ingegneria Chimica Università degli studi di Salerno (2008).
10. C. Cuofano. Reticolazione dei geli a base di Alginato – Pluronic F127 con rame bivalente, Tesi di Laurea in Ingegneria Chimica, Università degli Studi di Salerno, (2007).
11. E. Pasut. Analisi delle proprietà meccaniche e diffusive di gel omogenei costituiti da alginato di calcio. Tesi di Laurea in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche, Università degli studi di Trieste, (2003).

12. http://www.Colorcon.com\pharma\mod_rel\methocel\literature\methocel_k15m_cr.pdf
 13. I. Schmolka, Artificial skin, preparation and properties of Pluronic F-127 gels for the treatment of the burns, *Journal of Biomedical Materials Research*, **6** 571-582 (1972).
 14. <http://www2.ing.unipi.it/~d9185/La%20reologia%20del%20sangue.pdf>
 15. http://www.dow.com/PublishedLiterature/dh_004f/0901b8038004fa1b.pdf?filepath=methocel/pdfs/noreg/192-01062.pdf&fromPage=GetDoc
 16. A. A. Barba, S. Chirico, A. Dalmoro, G. Lamberti. Simultaneous measurement of Theophylline and Cellulose Acetate Phthalate in Phosphate Buffer by UV analysis. *Canadian Journal of Analytical Sciences & Spectroscopy* **53**(6) 249-253 (2009).
 17. R.B. Bird, W.E. Stewart, E.N. Linghtfoot, Fenomeni di trasporto, Casa Editrice Ambrosiana, Milano, 1989.
 18. J. Crank, The mathematics of diffusion, Clarendon Press, Bristol, 1975.
 19. D. Liepsch, An introduction to biofluid mechanics – basic models and applications, *Journal of Biomechanics* **35** 415-435 (2002).
-

Ed eccoci giunti ai titoli di coda. Questa pagina segna la definitiva fine di un'epoca, quella della spensieratezza universitaria. Un percorso iniziato sette anni fa, durante il quale ho incontrato una miriade di persone. L'università è bella perché si fondono tante realtà diverse, si scopre che, cose che per una persona sono naturali, per un'altra sono straordinarie, si mischiano stili di vita diametralmente opposti e si trascorrono momenti indimenticabili. Ed io ho avuto la fortuna di vivere quest'esperienza nel migliore dei modi, da studente fuori sede, senza nessuna costrizione e libero di fare le proprie scelte.

Ringrazio infinitamente mia madre e mio padre, che mi hanno permesso tutto ciò. Sono stati guide sagge e amorevoli, mi hanno sostenuto moltissimo nei momenti di difficoltà aiutandomi a maturare ed a crescere con valori sani. Si sono dimostrati davvero degli ottimi genitori.

E grazie anche a mia sorella Valeria, che mi ha sempre dato una parola di conforto e mi ha regalato tante risate con i suoi aneddoti romani.

Un ringraziamento immenso va a Ziamy, che ha spesso rimpinguato le mie casse ed alla quale devo ancora delle spiegazioni sull'esatto ruolo dell'ingegnere chimico nel mondo del lavoro.

Grazie a nonna Giuseppina che, silenziosamente (come suo stile), ha tifato per me ed aspetta con ansia il mio ritorno alla base per allietarmi con i suoi racconti alla Totò, ed a nonno Luigi che, non essendoci

più, continua a vegliare su di me da lassù, soddisfatto di veder il suo primo nipote laurearsi.

E grazie anche a Zio Carlo, zia Tina, Luigi e Marco perché mi fanno pensare che la mia famiglia, pur essendo piccolina, ha sempre tantissime storie da raccontare.

I miei familiari spesso si sono domandati perché in questi anni sono tornato a casa così poche volte. Il motivo è che qui all'università ho trovato degli amici straordinari.

A cominciare da Alessandro, che oramai posso considerare un fratello, dal quale ho imparato molto ed a cui spero di essere riuscito ad insegnare altrettanto.

Angioletta mi ha invece dimostrato come si possa essere ancora semplici e puri oltre i venti anni.

Carmine è senza alcuna ombra di dubbio la persona più buona e genuina della storia (unica macchia la sua fede interista).

E devo ringraziare anche Ros, che mi è stata sempre vicina e si è ritagliata un posto nel mio cuore. A partire dai "giorni di Matrix" abbiamo vissuto insieme tantissime avventure e spero ce ne saranno ancora.

Un caloroso ringraziamento anche a Giovanni, Filippo, Felix, Franck, Peppe e Angelo, i miei coinquilini. Vivere insieme a loro è stato splendido. Abbiamo riso e scherzato ed anche discusso e litigato, ma sempre con il lieto fine. Sono stati la mia seconda famiglia e non poter più condividere con loro momenti come la sveglia collettiva di mezzogiorno, le magiche cene per trenta persone e le bevute sul divano fuori al balcone mi rattrista infinitamente. Mi mancherete tantissimo.

Grazie ad Emilia, la prima compagna di corsi che ho conosciuto, con la quale ho condiviso tante giornate universitarie, a

Roberta, fida compagna di studi e di infinite chiacchierate, ad Ornella, compagna ideale di divertimento e bagordi, ed a Nicola, di un'allegria tale da riuscire a strapparmi un sorriso anche nei momenti più tristi.

Se oggi sono qui è anche grazie ad Ivan, Saverio, Valentina, Michela ed Annalisa, i miei fornitori ufficiali di appunti universitari. Senza il vostro prezioso aiuto non so come avrei fatto.

Grazie a Carmine perché il suo modo di fare lo rende "troppo un grande" ed a Mimmo perché si è rivelato essere una gran bella persona.

Oltre ai già citati Ivan, Michela ed Annalisa non posso esimermi dal ringraziare tutto il resto dello staff del laboratorio T5a: Sara, Monica, Barbara, Ida e Carmen, che hanno sopportato i miei innumerevoli sproloqui e le mie pedanti dissertazioni di ogni genere.

Grazie al mio caro co-tesista Claudio, "compagno di mille scommesse alla Snai", ed a Veronica e Concetta, che si sono prestate attentamente al mio "tutoraggio".

Un ringraziamento speciale va alla professoressa Barba ed al professor Lamberti. Sono due persone a dir poco eccezionali, sempre dalla parte dello studente e con un cuore d'oro. Mi hanno messo in una condizione di tale tranquillità da farmi sentire a casa. Se nell'università ci fossero più professori come loro l'Italia sarebbe un Paese migliore.

Grazie agli amici del fantacalcio, Luca, Giovanni, Spina e Montella, ed ai compagni di Lancusi e del giovedì sera, il magico Marco Fisico, Marilena e Fabio.

Ringrazio anche gli indimenticabili compagni di scorribande Italo e Ponch, con i quali in un solo anno ho girato l'intera provincia di Salerno e dintorni. Quando nei posti in cui

andrò racconterò le nostre avventure sarete voi "l'Amico mio" di turno.

Grazie anche agli amici di sempre Diego, Fabio, Nando, Sabino e Simone. Ho usato l'ordine alfabetico perché per me siete tutti ugualmente importanti. In un modo o nell'altro siete riusciti a non perdere mai i contatti con me, dimostrandomi di essere persone sulle quali potrò sempre contare. Infine una lista di nomi di altre persone che mi hanno accompagnato in questa lunga avventura salernitana: Massimo, Aldo, le due Mene, Umberto, Peppe, Paolo, Maddy, Antonietta, Lucia, Chiara, Maria Grazia, Diletta, Titta, Rosaria, Marcello, Rich, Paradise, Daniela, Francesco, Michele ed Antonio. Grazie a tutti, porterò sempre voi e questi posti stupendi nel mio cuore.