

Una tecnica in-vitro per la realizzazione e l'analisi del gel- paving di stent coronarici

Veronica De Simone

Una tecnica in-vitro per la realizzazione e l'analisi del gel-paving di stent coronarici

Veronica De Simone





UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Facoltà di Ingegneria

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

Una tecnica in-vitro per la realizzazione e l'analisi del gel-paving di stent coronarici

Tesi in

Principi di Ingegneria Chimica

Relatori:

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Prof. Ing. Anna Angela Barba

Candidato:

Veronica De Simone

matricola 0610200286

Anno Accademico 2009/2010

REGALA CIO' CHE NON HAI

*Occupati dei guai,
dei problemi del tuo prossimo.
Prenditi a cuore gli affanni,
le esigenze di chi ti sta vicino.*

*Regala agli altri la luce che non hai,
la forza che non possiedi,
la speranza che senti vacillare in te,
la fiducia di cui sei privo.
Illuminali dal tuo buio.
Arricchiscili con la tua povertà.*

*Regala un sorriso
quando hai voglia di piangere.
Produci serenità
dalla tempesta che hai dentro.
“ Ecco, quello che non hai, te lo do “.
Questo è il tuo paradosso.*

*Ti accorgerai che la gioia
a poco a poco entrerà in te,
invaderà il tuo essere,
diventerà veramente tua
nella misura in cui
l'avrai regalata agli altri.*

Alessandro Manzoni

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman

La data prevista per la discussione della tesi è il 22 febbraio 2011

Fisciano, 10 febbraio 2011

Sommario

Sommario	I
Indice delle figure	III
Indice delle tabelle	V
Introduzione.....	1
1.1 Il problema clinico e la soluzione proposta _____	2
1.1.1 By-pass	3
1.1.2 Angioplastica	5
1.1.3 Stent	6
1.2 Il sistema ionotropico e termo reversibile _____	8
1.3 Meccanismo di erosione dei biopolimeri _____	10
1.3.1 Modellazione matematica del sistema polimerico a rilascio di farmaco [13]	10
1.3.2 Modello empirico matematico	11
1.3.3 Modello basato sul metodo Monte Carlo	13
1.4 Obiettivi del lavoro di tesi _____	15
Materiali e metodi	17
2.1 Materiali _____	18
2.1.1 Pluronic F127	18
2.1.2 Alginato	21
2.1.3 Solfato di rame	22
2.1.4 Acqua distillata	23

2.1.5 Bicarbonato di sodio	24
2.2 Apparecchiature	25
2.2.1 Bagno termostatico	25
2.2.2 Spettrofotometro	25
2.3 Metodi	28
2.3.1 Preparazione del gel di alginato e pluronico	28
2.3.2 Preparazione del sangue simulato	29
2.3.3 Preparazione della soluzione di solfato di rame	29
2.3.4 Preparazione del tampone bicarbonato	30
2.3.4 Inserzione dello stent	32
2.3.5 Metodo analitico per la misura di rame in tampone bicarbonato	36
Risultati e discussione	43
3.1 Prove di erosione	44
3.1.1 Curve di rilascio: valutazione concentrazione del rame nelle prove iniziali	45
3.1.2 Curve di rilascio dopo giorni prestabiliti	46
3.1.3 Valutazione delle masse non erose	48
3.1.4 Modellazione matematica	61
Conclusioni	65
4.1 Conclusioni	66
4.2 Obiettivi futuri	68
Bibliografia	69

Indice delle figure

Figura 1. Endotelio.....	2
Figura 2. Evoluzione della formazione di una placca aterosclerotica.....	3
Figura 3. Un'arteria coronaria prima e dopo l'intervento di by-pass.....	4
Figura 4. (a) Schematizzazione dell'operazione di angioplastica percutanea transluminale. (b) Conduzione dell'operazione in presenza di stent.....	6
Figura 5. Stent vascolari periferici.....	7
Figura 6. Arteria in presenza dello stent (a sinistra). Arteria interessata da restenosi in-stent (a destra).....	7
Figura 7. Sezione di un'arteria in presenza di un sistema di rilascio "stent-medicato".....	9
Figura 8. Illustrazione schematica del principio di erosione superficiale e di massa.....	10
Figura 9. Diagramma della velocità relativa di dissoluzione in funzione del tempo.....	12
Figura 10. Vengono rappresentate quattro immagini a seconda della percentuale di farmaco rilasciato. In (a) la percentuale di farmaco rilasciato è pari a 0, in (b) è 25, in (c) è 50 ed in (d) è 75.....	14
Figura 11. Struttura chimica di un pluronico generico.....	18
Figura 12. Micella di Pluronic dove EO è l'ossido di etilene e PO è l'ossido di propilene.....	19
Figura 13. Struttura chimica degli alginati.....	22
Figura 14. Solfato di rame penta idrato.....	23
Figura 15. Sistema di termostatazione utilizzato durante le prove di erosione.....	25
Figura 16. Un fascio di luce di intensità I_0 attraversa uno spessore l di una soluzione a concentrazione c e ne emerge con intensità I_1	26
Figura 17. Relazione tra assorbanza e concentrazione di una soluzione, secondo la legge di Lambert-Beer.....	27
Figura 18. Schematizzazione del circuito idraulico.....	33

Figura 19. Assemblaggio metallico con il circuito.	33
Figura 20. Fase di carico del fluido nel circuito idraulico. Le valvole collegate al prelievo ed allo scarico sono aperte, quelle a cui va collegata l'arteria con lo stent sono invece chiuse.....	34
Figura 21. Impianto in fase di prelievo dopo l'inserzione del tubo con lo stent.	35
Figura 22. Stent ricoperto da gel dopo la prova di erosione.	36
Figura 23. Curve relative ai campioni di ioni rame in tampone bicarbonato.	38
Figura 24. Relazione assorbanza-concentrazione relativa ai campioni di ioni rame in tampone bicarbonato.....	39
Figura 25. curve relative ai quattro campioni di gel dissolto.	40
Figura 26. Curve di rilascio relative a 3 prove sperimentali di dissoluzione di stent ricoperti ma non sottoposti a fenomeni erosivi (dissoluzione del tal quale)....	45
Figura 27. Curve di rilascio ad 1,2,3 giorni.	47
Figura 28. Curve di rilascio a 6,7,9 giorni.	47
Figura 29. Evoluzione nel tempo dei mg di Cu presenti nel gel al termine di una prova di erosione.	50
Figura 30. Retta di fitting dei dati sperimentali relativi alle prove di durata pari a 1,3,7 giorni e la massa al tempo 0 corrisponde al rame presente nel gel-paving prima dell'erosione-tal quale.	51
Figura 31. Retta di fitting dei dati sperimentali relativi alle prove di durata pari a 2,6 e 7 giorni e la massa al tempo 0 corrisponde al rame presente nel gel-paving prima dell'erosione (tal quale).....	52
Figura 32. Rette di fitting elaborate per identificare la parte del piano, mg di Cu₂ + vs il tempo, che racchiude quasi tutti i dati sperimentali.	54
Figura 33. Evoluzione nel tempo dei mg di gel ancora adeso allo stent dopo diversi tempi (prove di erosione a 0, 1, 2, 3, 6, 7 e 9 giorni).	55
Figura 34. I dati sperimentali con le relative correzioni qualitative stimate.	57
Figura 35. Banda di variabilità per i mg di gel.	58
Figura 36. Retta di fitting dei dati sperimentali.	59
Figura 37. Regressione lineare dei dati sperimentali sul gel e previsioni sulla durata del gel.	60
Figura 38. Rappresentazione della sezione del cilindro simulante l'arteria utilizzato durante le prove sperimentali.	61

Indice delle tabelle

Tabella 1 Proprietà dei Pluronic. A: copolimero. B: Massa molecolare media.....	20
Tabella 2. Dati massici e di concentrazione relativi ai quattro campioni.	41
Tabella 3. Nella tabella sono riportate le masse residue determinate dopo le prove di erosione.	49

Bibliografia

1. <http://www.benessere.com/salute/disturbi/arteriosclerosi.htm>
2. http://www.cibo360.it/cibo_salute/aterosclerosi/
3. Rabbia L. Stent coronarici a rilascio controllato di farmaco: una tecnica innovativa di ricopertura. Tesi in Ingegneria Chimica, Università degli Studi di Salerno (Anno accademico 2009/2010)
4. <http://www.malattiacoronarica.com/cad/IT/www.malattiacoronarica.com/TherapyAwareness/Treatment>
5. <http://www.humanitasalute.it/index>
6. Nordmann A J. Congresso Mondiale di Cardiologia - Barcellona. 2006.
7. Camenzind E. Safety of drug-eluting stents: insights from meta analysis. 2006.
8. Grassi M., Pontrelli G., Teresi L., Grassi G., Comel L., Ferluga A., Galasso L. Novel design of drug-eluting stents: the influence of hemodynamics and mass release. 2007.
9. Camel L.. Aspetti fluidodinamici connessi alla restenosi coronarica. Tesi in Ingegneria Università degli studi di Trieste (Anno accademico 2006/2007).
10. Perin D., *Biomaterials for biotechnological applications: synthesis and activity evaluation*. Tesi di dottorato in Chemical and Pharmaceutical Sciences and Technologies, Academic year 2008/2009.
11. Pacifico I. Cinetica di gelazione di soluzioni di Pluronic, Tesi in Ingegneria Chimica, Università degli studi di Salerno (Anno accademico 2007-2008).
12. Rabbia L. I copolimeri pluronici (PEO-PPO-PEO). Tesi in Principi di Ingegneria Chimica, Università degli studi di Salerno (Anno accademico 2005/2006).
13. Siempmann J., Göpferich. *Mathematical modeling of bioerodible, polymeric drug delivery systems*. Advanced Drug Delivery Reviews, **48** (2001) 229-247.

Ringrazio il prof. Gaetano Lamberti e la prof.ssa Anna Angela Barba, docenti attenti e premurosi nei riguardi dei loro studenti, per aver riposto in me la loro stima e la loro fiducia dandomi l'opportunità di svolgere questo lavoro di tesi nel loro team di ricerca e di aver contribuito all'arricchimento del mio bagaglio culturale.

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.

Ringrazio le mie sorelle, Monica e Marianna, per tutte le volte che mi hanno ascoltata e consigliata sulla cosa giusta da fare.

Ringrazio i miei nonni e senza volermene nessuno ringrazio in modo particolare nonna Vincenza. Anche loro da lassù hanno vegliato silenziosamente su di me affinché io potessi raggiungere questa prima tappa.

Ringrazio Annalisa e Sara per essere stati non solo una guida professionale ma anche un supporto morale durante tutto il percorso.

Ringrazio Monica Rispoli che con la sua 'dolcezza' mi ha sempre strappato un sorriso anche nelle situazioni più difficili.

Ringrazio i miei compagni di avventura accademica per aver reso piacevoli con la loro semplice compagnia le lunghe giornate

trascorse all'università e per aver sopportato i miei deliri pre-esame.

Ringrazio Concy per le lunghe 'chiacchierate' fatte nel pullman ma soprattutto per tutte le volte che, nelle intense giornate di studio, ha saputo accettare i miei sbalzi d'umor.

Ringrazio Alessandra, una persona speciale che inizialmente è entrata a far parte della mia vita in punta di piedi ed ora ha riposto completamente in me la sua fiducia.

Infine ringrazio tutti coloro che hanno creduto e continuano a credere in me.