

Nanoparticelle magnetiche a scopi clinici: dalla sintesi alla somministrazione

Canevari Simone

Università degli studi di Pavia

2023

Indice

- 1 Introduzione alle NPM
- 2 Sintesi delle NPM
- 3 Scopi clinici delle NPM
- 4 Caso clinico: Arteriosclerosi
- 5 Bibliografia

Introduzione alle NPM

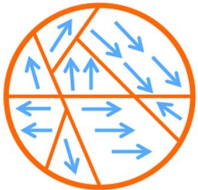
Classe di nanoparticelle capaci di interagire con un campo magnetico esterno. solitamente costituite di elementi metallici come ferro, nichel e cobalto e loro composti chimici.

Nel corso abbiamo visto nuclei di ossidi di ferro superparamagnetici, coperti da un coating biocompatibile, di dimensioni nanometriche capaci di interagire con campi magnetici oscillanti esterni a scopi di:

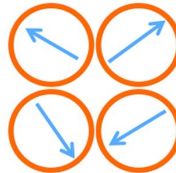
- 1 Imaging
- 2 Drug delivery
- 3 Teranostica

Introduzione alle NPM: caratteristiche fisiche

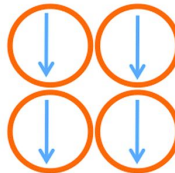
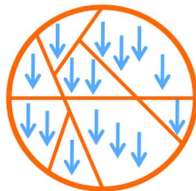
Ferromagnetic



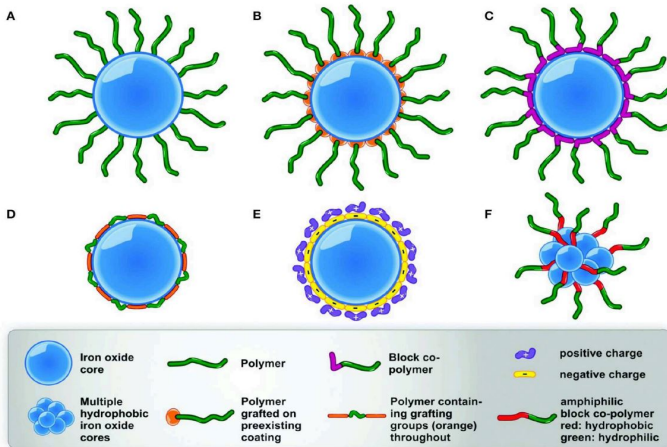
Superparamagnetic



No Applied Field



Introduzione alle NPM: caratteristiche biochimiche



Sintesi delle nanoparticelle specifiche

Fattori chiave di sintesi:

- 1 Forma
- 2 Stabilità
- 3 Disperdibilità

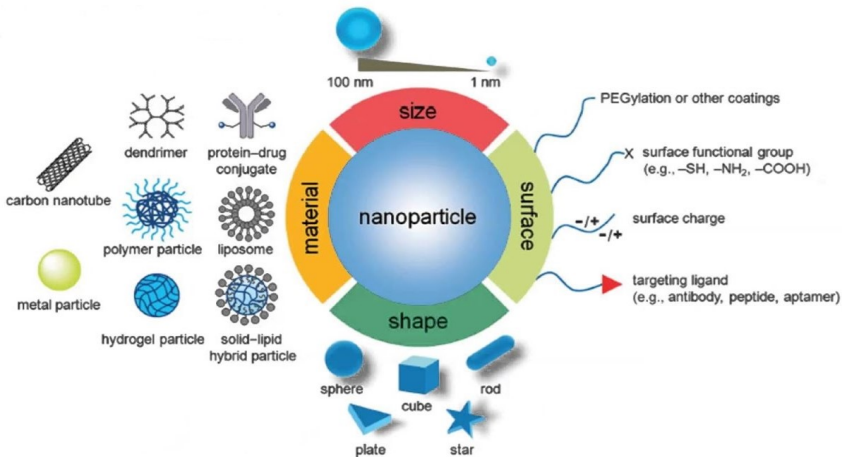
Metodi di Sintesi

- 1 Precipitazione
- 2 Co-precipitazione
- 3 Decomposizione termica
- 4 Polyol
- 5 Microemulsione
- 6 Processo idrotermale
- 7 Sintesi biologica

Fattori chiave di sintesi

- 1** Forma: direttamente legata a proprietà fisiche come anisotropia, energia di capovolgimento, raggio idrodinamico e capacità di interazione con membrane biologiche
- 2** Stabilità: resistenza all'ossidazione, capacità di mantenere le caratteristiche chimico-fisiche nel tempo (proprietà magnetiche, resistenza del coating) anche nelle fasi di produzione delle particelle
- 3** Disperdibilità: tendenza alla nucleazione, viscosità rispetto all'ambiente biologico di somministrazione e capacità di permeazione delle membrane cellulari

Fattori chiave di sintesi



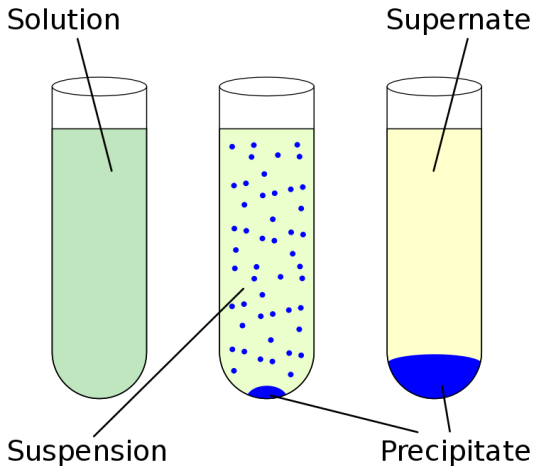
Metodi di sintesi: Precipitazione

Viene aggiunto un agente precipitante ad una soluzione acquosa contenente il precursore metallico che fa agglomerare e, successivamente, precipitare il prodotto solido insolubile (NPM) sul fondo del contenitore.

Caratteristiche principali:

- 1 Ottima omogeneità del prodotto
- 2 Alta precisione in dimensione e forma
- 3 Alto rischio di nucleazione

Metodi di sintesi: Precipitazione



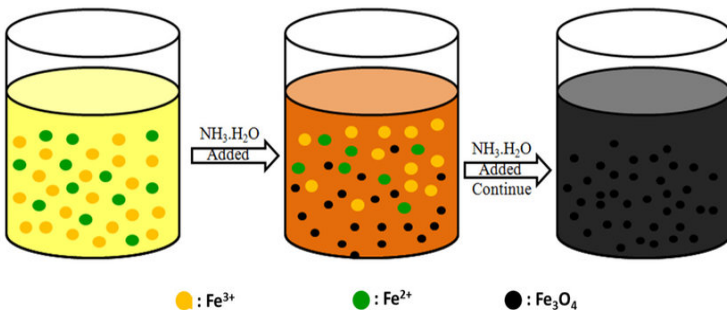
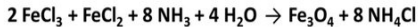
Metodi di sintesi: Co-precipitazione

Viene aggiunta una base ad una soluzione acquosa contenente sali metallici che, in condizioni anaerobiche e temperature pari o superiore a quelle ambiente, fa sì che si formino e precipitino le particelle nanomagnetiche. Differenza rispetto la precipitazione: il precipitato svolge il ruolo di estrattore delle NPM solute.

Caratteristiche principali:

- 1 Difficile ottimizzazione del processo
- 2 Alta riproducibilità del processo (una volta ottimizzato)
- 3 Facile controllo sulla nucleazione

Metodi di sintesi: Co-precipitazione



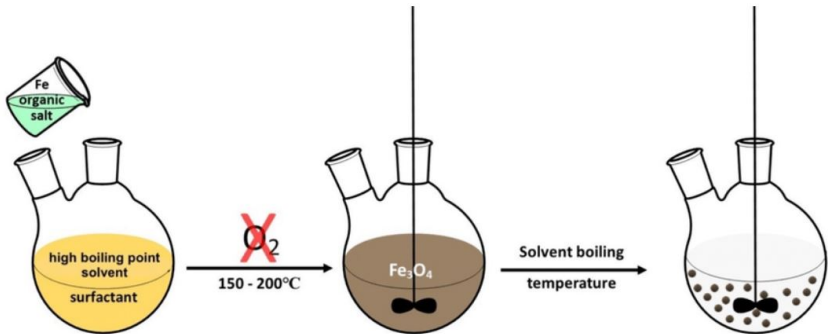
Metodi di sintesi: Decomposizione termica

Vengono decomposti i precursori organometallici in solventi organici (contenenti agenti tensioattivi) che, dopo aver reagito chimicamente vengono portati ad alte temperature e pressioni per ottenere le particelle nanomagnetiche tramite precipitazione.

Caratteristiche principali:

- 1 Alto controllo su forma e dimensione
- 2 Rischi biologici legati a temperature e pressioni dei solventi organici nelle fasi di produzione
- 3 Estremamente sensibile alle condizioni chimiche iniziali (concentrazione dei reagenti, natura dei reagenti)

Metodi di sintesi: Decomposizione termica



Metodi di sintesi: Polyol

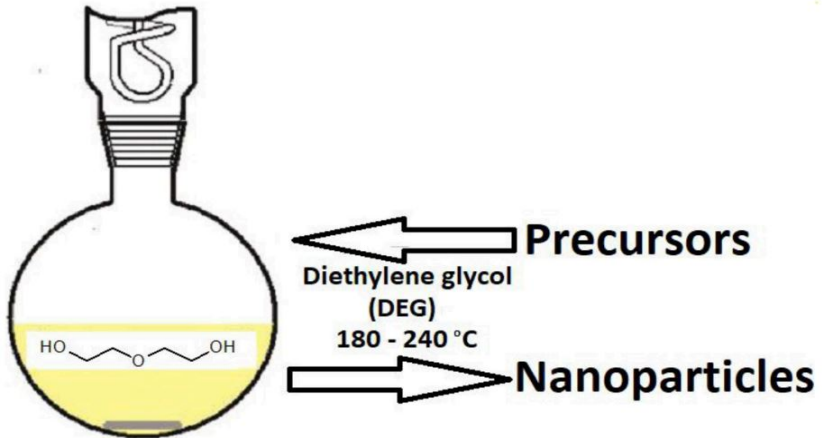
Metodo di sintesi in fase liquida dei precursori metallici in alcoli polivalenti portati a temperature di reflusso che reagiscono producendo le NPM.

Il glicole etilenico è l'alcool più comunemente utilizzato per questa tecnica.

Caratteristiche principali:

- 1 Ottima omogeneità del prodotto (soprattutto per l'imaging)
- 2 Facile pulizia chimica post-sintesi (uso di semplice acqua)
- 3 Alto numero di parametri da controllare con altissima precisione per ottenere proprietà chimico-fisiche del prodotto richieste

Metodi di sintesi: Polyol



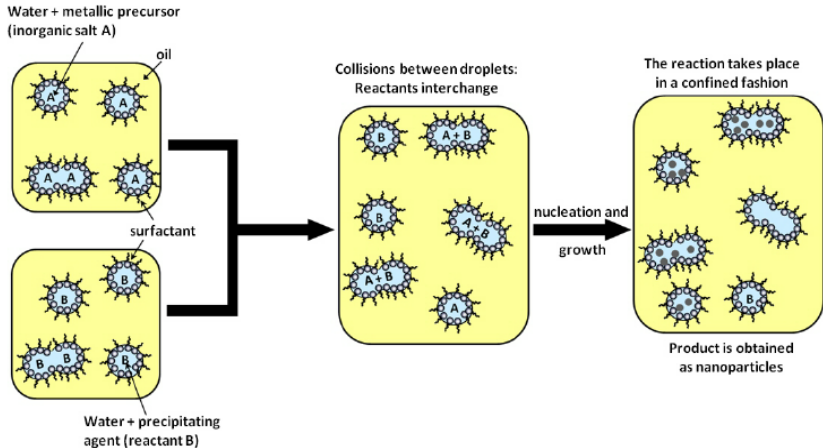
Metodi di sintesi: Microemulsione

Unendo due solventi immiscibili contenenti precursori metallici e agenti precipitanti si dà vita ad una dispersione isotropa e termodinamicamente stabile. Le nanoparticelle così prodotte solitamente sono già dotate di un coating tensioattivo.

Caratteristiche principali:

- 1 Utilizzo di attrezzature comuni
- 2 Reazioni efficienti a temperature e pressioni ambiente
- 3 Ampia diversificazione delle nanoparticelle producibili
- 4 Consumo di grandi quantità di solventi di alto costo produttivo

Metodi di sintesi: Microemulsione



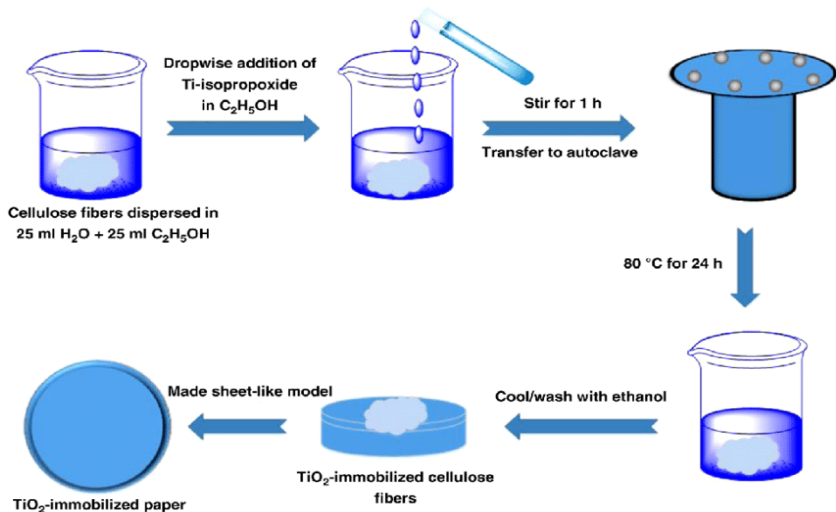
Metodi di sintesi: Processo idrotermale

Si basa sulla produzione di estese strutture cristalline (contenenti le NPM) tramite variazioni di temperature e pressione per lunghi tempi. La sintesi idrotermale sfrutta temperature (125–250°C) e pressioni molto elevate (0,3–4 MPa) in autoclavi apposite.

Caratteristiche principali:

- 1 Alto limite superiore di dimensioni delle particelle (fino a 800nm)
- 2 Lunghi tempi di produzione e di rilassamento cinetico necessari per la formazione dei cristalli medio-grandi

Metodi di sintesi: Processo idrotermale



Metodi di sintesi: Sintesi biologica

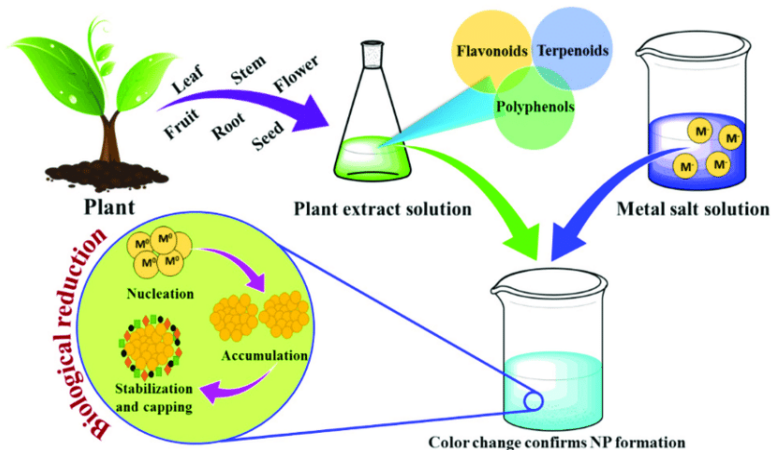
Essa sfrutta sostanze e/o processi biochimici propri di piante, microbi o funghi per produrre le NPM.

Ad oggi i processi plant-based sembrano essere i più promettenti sia per praticità che per qualità delle particelle.

Caratteristiche principali:

- 1 Altamente sperimentale
- 2 Difficile controllo su forma e dimensione del prodotto
- 3 Impatto ambientale pressoché nullo
- 4 Possibilità di utilizzo agricolo

Metodi di sintesi: Sintesi biologica



Scopi clinici delle NPM

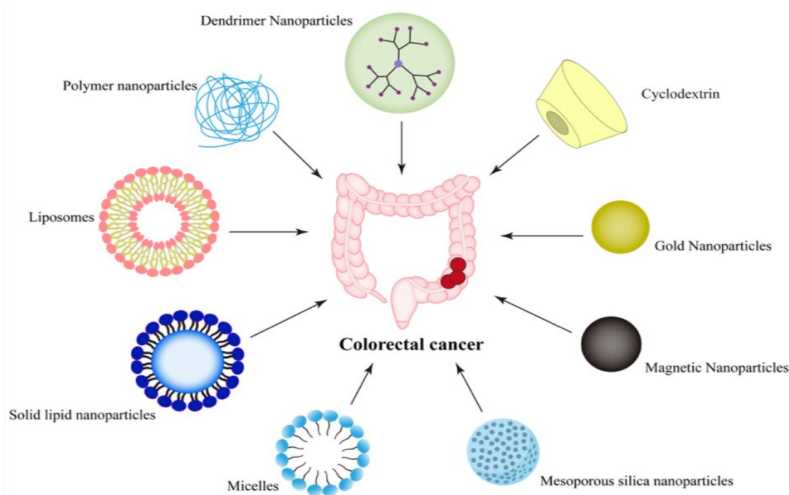
Le nanoparticelle magnetiche in ambito medico vengono progettate e poi prodotte per uno o più scopi tra i seguenti:

- Drug delivery: Trasporto e somministrazione di medicinali
- Imaging: Ricostruzione immagini 2d o 3d di parti interne del paziente
- Teranostica: Terapia e diagnostica affiancata ad altre tecniche comuni

Scopi clinici delle NPM: Drug delivery

- Le NPM possono trasportare grandi dosi di farmaci per ottenere un'elevata concentrazione locale, evitando effetti collaterali causati da errate somministrazioni parti dell'organismo non interessate dalla cura
- L'obiettivo è quello di posizionare i farmaci e attivarli successivamente mediante un trigger fisiologico, chimico o fisico (interno o esterno)
- I dendrimeri hanno mostrato i migliori risultati per questo scopo

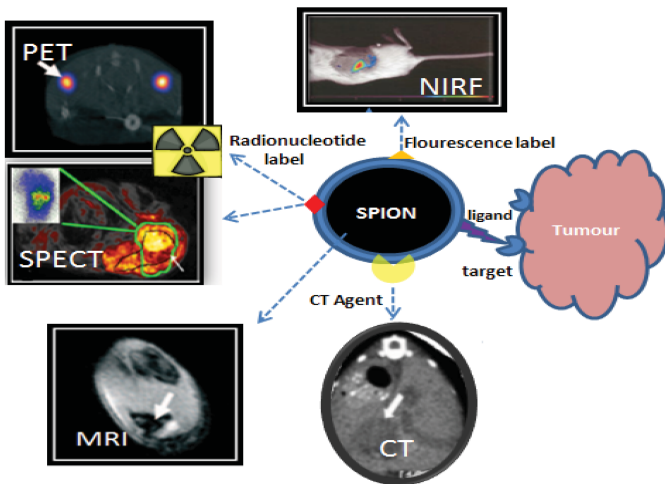
Scopi clinici delle NPM: Drug delivery



Scopi clinici delle NPM: Imaging

- Le NPM sono utilizzate come sostanza di contrasto per la MRI e, secondariamente, per molte altre tecniche diagnostiche
- Le sostanze più usate nella MRI sono a base di Gadolinio e il Manganese per le loro capacità di amplificazione del segnale d'immagine
- Le sostanze di contrasto sono solitamente tossiche sul medio-lungo termine
- Molta ricerca su nuove sostanze meno tossiche e più efficienti

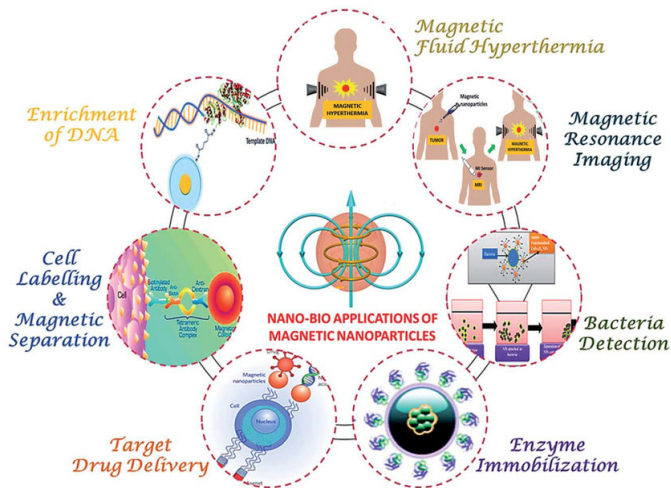
Scopi clinici delle NPM: Imaging



Scopi clinici delle NPM: Teranostica

- Le NPM offrono tante possibilità di terapie uniche grazie alla loro elevata specificità chimico-fisica
- Le NPM offrono inoltre la possibilità di unire più funzionalità (imaging e/o drug delivery durante le fasi di terapia e/o diagnostica) in una sola somministrazione clinica
- Sviluppo di tecniche in ambito oncologico: ipertermia magnetofluida e imaging fotoacustico

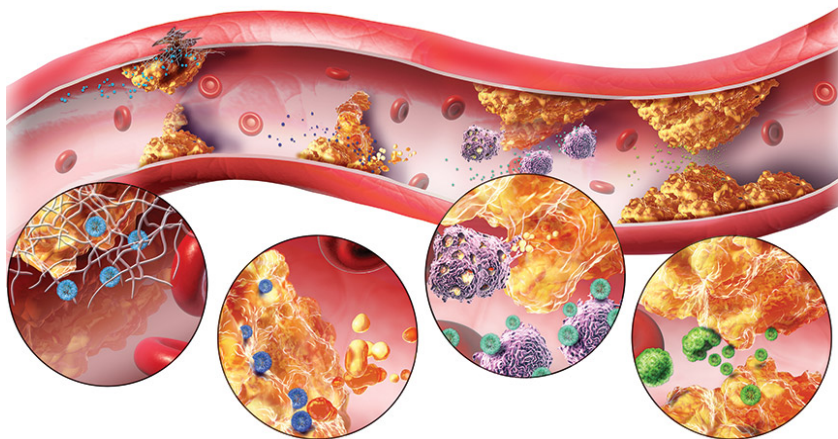
Scopi clinici delle NPM: Teranostica



Caso clinico: Arteriosclerosi

- Le NPM hanno migliorato il rilevamento dell'aterosclerosi tramite risonanza magnetica grazie alla loro eccellente risoluzione e sensibilità spaziale
- Le NPM hanno migliorato il rilevamento dell'aterosclerosi soprattutto nelle fasi iniziali della patologia in cui altre tecniche sono solitamente troppo invasive o troppo poco precise
- In recenti applicazioni in vivo di nanoparticelle (di 90nm di diametro) sono state prodotte eccellenti ricostruzioni (tramite imaging) di placche aterosclerotiche in topi dando ottime speranze per gli studi sull'uomo.

Caso clinico: Arteriosclerosi



Bibliografia

- Saima Gul, Sher Bahadar Khan, Inayat Ur Rehman, Murad Ali Khan, M. I. Khan *A Comprehensive Review of Magnetic Nanomaterials Modern Day Theranostics*
- R. Hudson *Coupling the magnetic and heat dissipative properties of Fe₃O₄ particles to enable applications in catalysis, drug delivery, tissue destruction and remote biological interfacing*
- Vera Alexandra Spirescu, Cristina Chircov, Alexandru Mihai Grumezescu, Bogdan Ștefan Vasile Caterina Andronesu *Inorganic Nanoparticles and Composite Films for Antimicrobial Therapies*
- Kinga Mylkie, Paweł Nowak, Patryk Rybczyński, Marta Ziegler-Borowska *Polymer-Coated Magnetite Nanoparticles for Protein Immobilization*
- https://en.wikipedia.org/wiki/Precipitation_%28chemistry%29
- Margarita Sanchez-Dominguez, Carolina Denise Aubéry, Conxita Solans *New Trends on the Synthesis of Inorganic Nanoparticles Using Microemulsions as Confined Reaction Media*
- Pritam Kumar Dikshit, Jatin Kumar, Amit K Das, Beom Soo Kim *Green Synthesis of Metallic Nanoparticles: Applications and Limitations*
- Reju Thomas, In-Kyu Park, Yong Yeon Jeong *Magnetic Iron Oxide Nanoparticles for Multimodal Imaging and Therapy of Cancer*
- Ke Wang, Ruoyu Shen, Tingting Meng, Fuqiang Hu, Hong Yuan *Nano-Drug Delivery Systems Based on Different Targeting Mechanisms in the Targeted Therapy of Colorectal Cancer*
- https://www.researchgate.net/figure/Different-biomedical-applications-of-magnetic-nanoparticles-schematic-presentation_fig1_338648188