

2. dicembre

Un cerotto con microaghi per la somministrazione prolungata di farmaci ad alto dosaggio

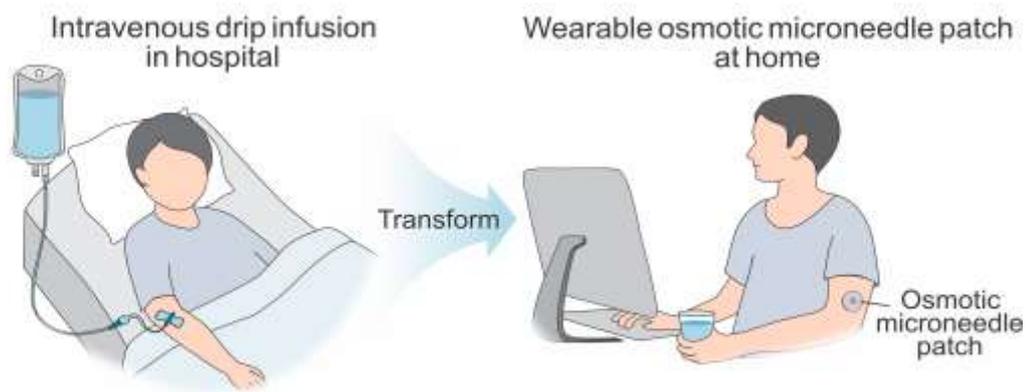
Il sole mi è entrato nelle vene e ha trasformato tutto in oro.

Elizabeth Von Arnim

L'infusione endovenosa (IV), un'invenzione fondamentale della medicina moderna sin dal suo sviluppo durante la seconda guerra mondiale, rimane essenziale per mantenere le concentrazioni terapeutiche dei farmaci nel sangue e ridurre al minimo la tossicità.

Tuttavia, la terapia IV richiede una somministrazione professionale e confina i pazienti in strutture mediche, con conseguente riduzione della compliance e costi sanitari elevati.

Mantenere una concentrazione plasmatica stabile e prolungata del farmaco può essere una sfida al di fuori di un contesto clinico



Un team di ricerca guidato dai professori **GU Zhen**, **ZHANG Yuqi**, **YU Jicheng** del College of Pharmaceutical Sciences presso la Zhejiang University, in collaborazione con il professor **ZHU Hong-Hu** della School of Medicine presso la Zhejiang University e il Beijing Chaoyang Hospital, ha inventato un cerotto indossabile con microaghi in grado di erogare grandi dosi di farmaci in modo costante e indolore.



Questo dispositivo impiega un meccanismo di pompa osmotica per ottenere un rilascio controllato e sostenuto del farmaco tramite un approccio transdermico minimamente invasivo.

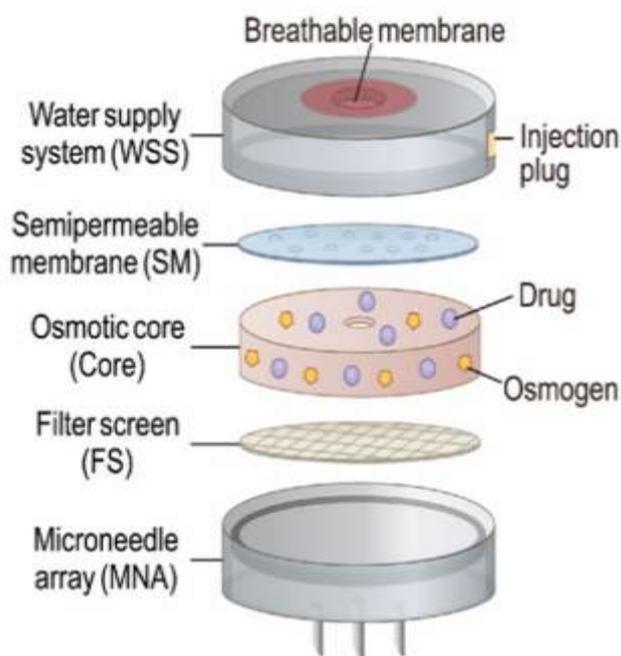
Il lavoro:

Zhao S et al.

A wearable osmotic microneedle patch provides high-capacity sustained drug delivery in animal models.

Sci Transl Med. 2024 Nov 27;16(775):eadp3611.

Riporta nel dettaglio l'architettura del cerotto formato da due scomparti : una cavità per il farmaco e una cavità per l'acqua, separate da una membrana semipermeabile. La cavità per il farmaco si collega a una matrice di microaghi cavi con una lunghezza inferiore a 2 mm per facilitare la somministrazione transdermica minimamente invasiva.



Il cerotto osmotico ha ottenuto un rilascio stabile di 225 mg di citarabina, un agente chemioterapico per la leucemia mieloide acuta, nell'arco di 24 ore in grandi beagle, sufficienti a soddisfare i requisiti di dosaggio clinico di 150-300 mg al giorno.

Analogamente, il cerotto si è dimostrato efficace nella somministrazione di exenatide, un farmaco per il diabete, mantenendo il controllo della glicemia molto più a lungo delle iniezioni sottocutanee.

In particolare, la durata del rilascio del farmaco del cerotto è stata fino a tre volte superiore a quella dei metodi di iniezione convenzionali.

Il cerotto con microaghi applica la tecnologia di caricamento di compresse solide per migliorare la stabilità dei prodotti terapeutici. Peptidi e farmaci proteici possono essere conservati e trasportati a temperatura ambiente.

Di fatto rappresenta una piattaforma che consente una somministrazione di vari farmaci in diverse durate, con un funzionamento semplice e senza il rischio di rilascio di dosi eccessive di farmaco.

Attualmente, la tecnologia è stata valutata in modelli di animali di grandi dimensioni. Sono in corso studi più dettagliati associati alla sicurezza e all'efficacia.

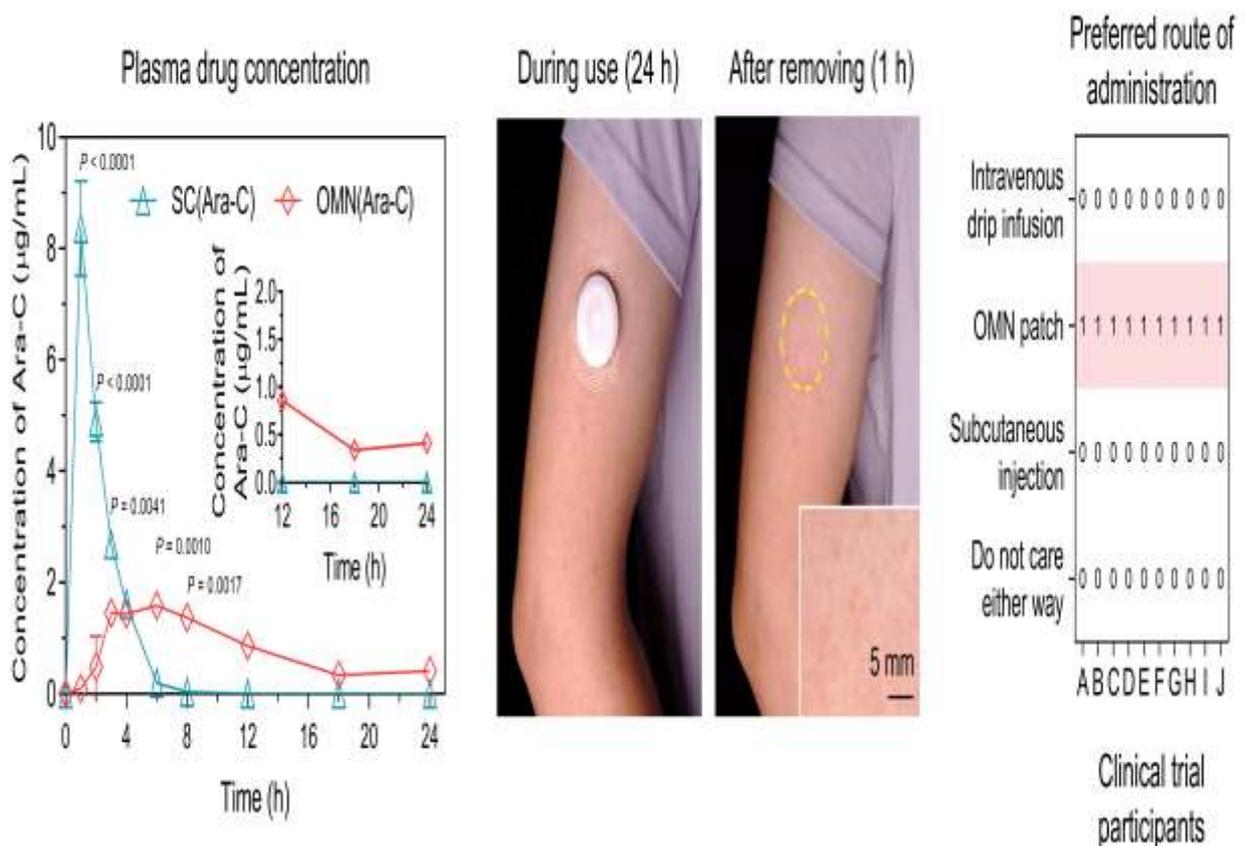
Tuttavia gli studi clinici avviati dai ricercatori hanno ulteriormente confermato la tollerabilità del cerotto. I partecipanti hanno riportato un'elevata soddisfazione, con molti che hanno preferito il cerotto ai tradizionali metodi IV o sottocutanei.

Il cerotto a microaghi osmotici (OMN) assicura la somministrazione continua del farmaco in un formato indossabile e indolore. Il **cerotto OMN** utilizza un semplice design basato sulla pressione osmotica per fornire un rilascio del farmaco a velocità quasi costante per almeno 24 ore senza la necessità di componenti elettronici.

Il cerotto OMN utilizza una forza motrice della pressione osmotica per erogare la soluzione del farmaco nella pelle attraverso tre microaghi cavi con diametri inferiori a 200 micrometri. La velocità di rilascio del farmaco era correlata alla composizione e alla concentrazione dell'osmogeno e del farmaco e alle proprietà fisiche della membrana semipermeabile che separa i compartimenti a basso e alto soluto.

Il cerotto OMN ha rilasciato il farmaco peptidico exenatide nei ratti e nei topi per 24 ore, mentre l'iniezione sottocutanea ha determinato un rilascio a raffica e un rapido declino della concentrazione plasmatica del farmaco.

Il rilascio di exenatide da parte di **OMN** ha migliorato il controllo glicemico in un modello di topo diabetico coerente con una concentrazione plasmatica efficace sostenuta del farmaco. Il rilascio continuo del farmaco chemioterapico a piccola molecola citarabina ha ridotto la progressione della leucemia mieloide acuta nei topi in modo più efficace rispetto all'iniezione sottocutanea. Un'ulteriore valutazione del cerotto OMN nei cani ha dimostrato un dosaggio continuo di citarabina fino a 225 milligrammi per 24 ore, soddisfacendo i requisiti clinici (da 150 a 300 milligrammi al giorno).



I **cerotti OMN** sono stati ben tollerati nei partecipanti umani con dolore o irritazione minimi della pelle e una preferenza dichiarata rispetto ad altre vie di somministrazione. Questo sistema di somministrazione di farmaci indossabile potrebbe fornire una piattaforma per il rilascio stabile di farmaci ad alto dosaggio con praticità e sicurezza.



La somministrazione del farmaco tramite il cerotto OMN ha superato l'iniezione sottocutanea dello stesso farmaco in modelli murini di diabete e cancro. L'aumento di scala del dispositivo è stato testato in un modello canino, in cui il cerotto OMN ha mantenuto la concentrazione plasmatica della citarabina chemioterapica in un intervallo terapeutico per 24 ore.

In una coorte umana, il **cerotto OMN** non ha causato dolore o irritazione durante l'uso ed è stato preferito alle vie di somministrazione alternative. Insieme, questo dispositivo fornisce una piattaforma sintonizzabile per una somministrazione semplice e stabile del farmaco.

Generazione di un linguaggio incomprensibile

Un modello di intelligenza artificiale può essere portato a “sputare sciocchezze” se uno solo dei miliardi di numeri che lo compongono viene alterato. I grandi modelli linguistici (LLM) come ChatGPT di OpenAI contengono miliardi di parametri o pesi, che sono i valori numerici utilizzati per rappresentare ogni "neurone" della loro rete neurale. Sono questi che vengono sintonizzati e modificati durante l'addestramento in modo che l'IA possa apprendere capacità come la generazione di testo. Ora, sembra che alcuni di questi pesi abbiano un'influenza sproporzionata e che potare un singolo parametro tra miliardi può distruggere la capacità di un LLM di generare testo.

L'output delle IA è controllato dalle interazioni di enormi reti di nodi o pesi

