



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

Βιοοργανικές Νανοδομές

- Ενότητα <5>: Αμφίφιλα μόρια και πολυμερή.

Κέλλυ Βελώνια

Τμήμα Επιστήμης και Τεχνολογίας Υλικών



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ & ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ, ΠΟΛΙΤΙΣΜΟΥ & ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



Άδειες Χρήσης

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό υπόκειται στην άδεια χρήσης **Creative Commons** και ειδικότερα

Αναφορά – Μη εμπορική Χρήση – Όχι Παράγωγο Έργο v. 3.0

(Attribution – Non Commercial – Non-derivatives)



- Εξαιρείται από την ως άνω άδεια υλικό που περιλαμβάνεται στις διαφάνειες του μαθήματος, και υπόκειται σε άλλου τύπου άδεια χρήσης. Η άδεια χρήσης στην οποία υπόκειται το υλικό αυτό αναφέρεται ρητώς.

Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στα πλαίσια του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Κρήτης**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο τη αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ & ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ, ΠΟΛΙΤΙΣΜΟΥ & ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



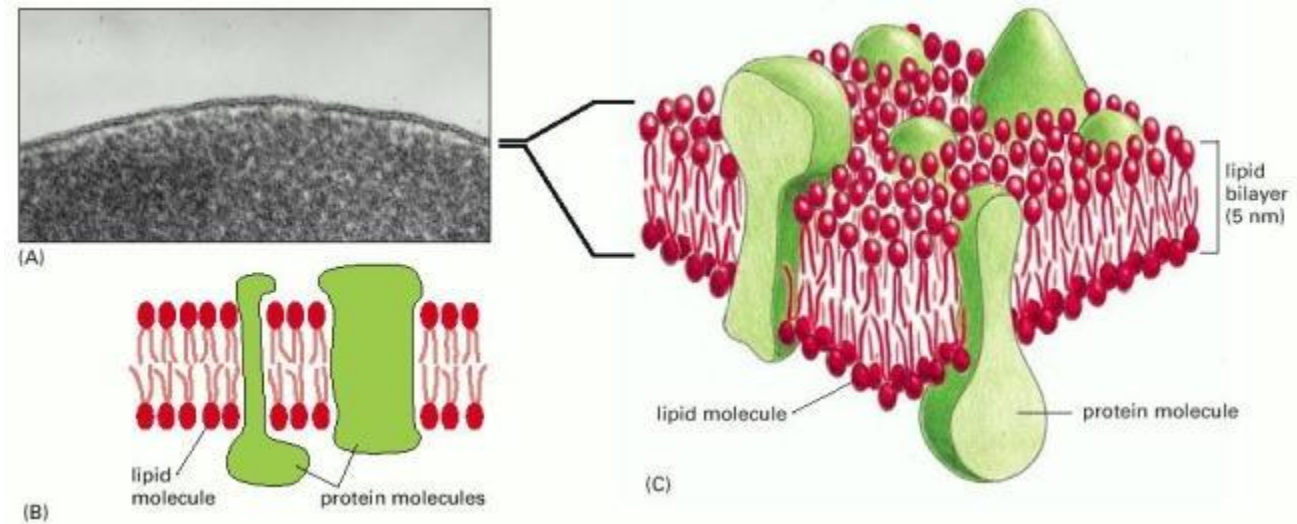
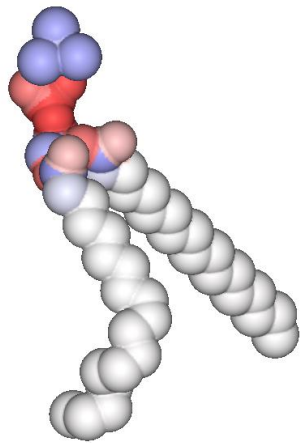
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ

Ιεραρχική / Προγραμματιζόμενη
Αυτοοργάνωση

{Hierarchical / Programmed Self-assembly}

Αμφίφιλα μόρια και πολυμερή

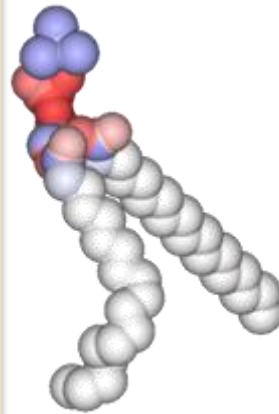
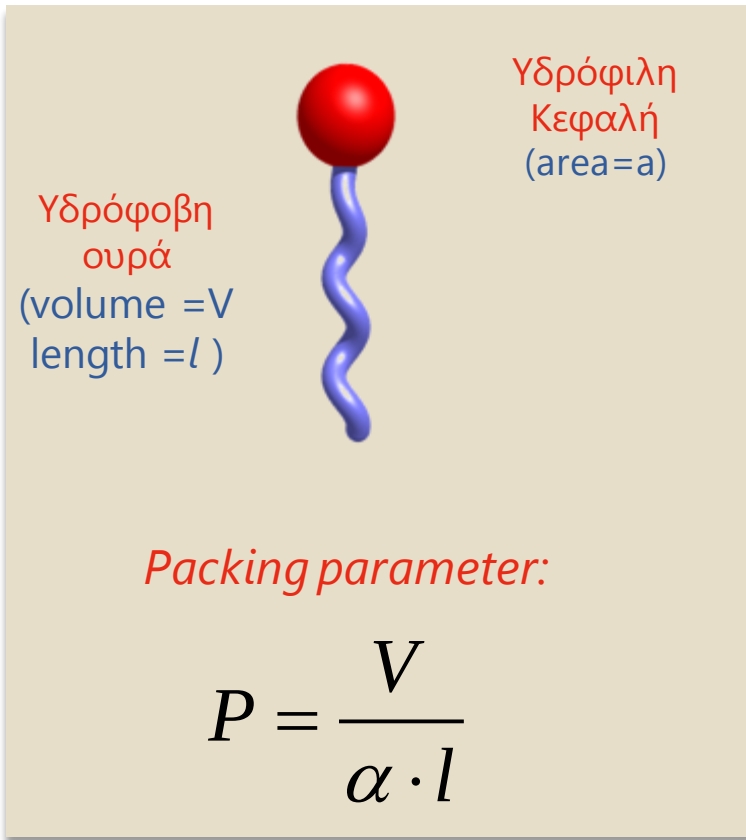
Αυτοοργάνωση λιπιδίων σε νερό



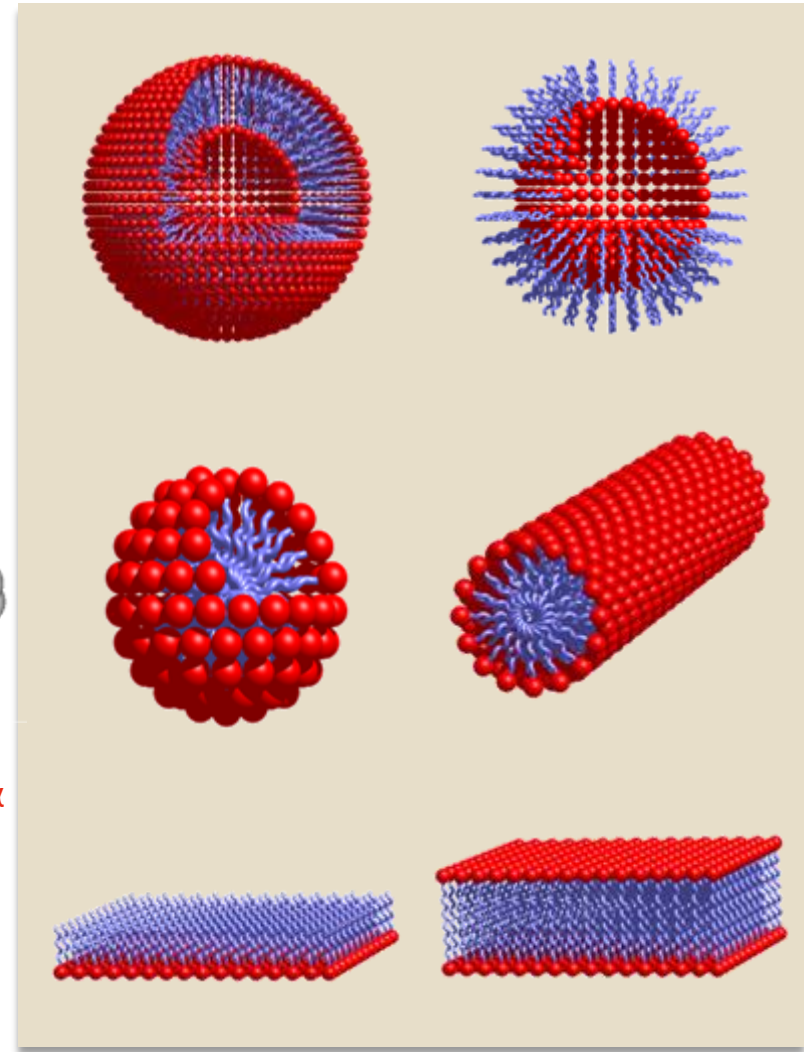
TEM μικρογραφία τομής μεμβράνης από ανθρώπινο κύτταρο και σχηματική αναπαράσταση των συστατικών της.

[Chapter 10, Membrane Structure](#), *Molecular Biology of the Cell*, 4th edition. Alberts B., Johnson A., Lewis J., et al. New York: [Garland Science](#); 2002.

Αμφίφιλα μόρια



Αμφίφιλα
μόρια - λιπίδια

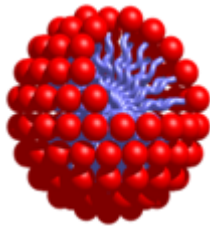


Israelachvili, J. N., Mitchell, D. J., Ninham, B. W. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2*, **1976**, 72, 1525.

Häger, M., Currie, F., Holmberg, K. *Top. Curr. Chem.* **2003**, 227, 53.

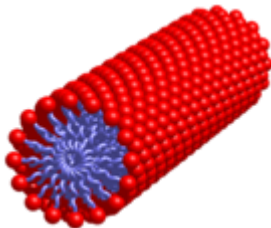
Αμφίφιλα μόρια - αυτοοργάνωση

$$P < \frac{1}{3}$$



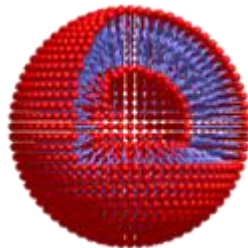
Μικύλλια

$$\frac{1}{3} < P < \frac{1}{2}$$



Μικυλλιακές
ίνες

$$\frac{1}{2} < P < 1$$

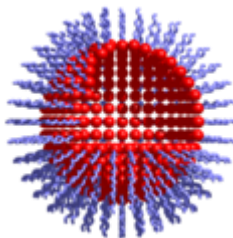


Κυστίδια

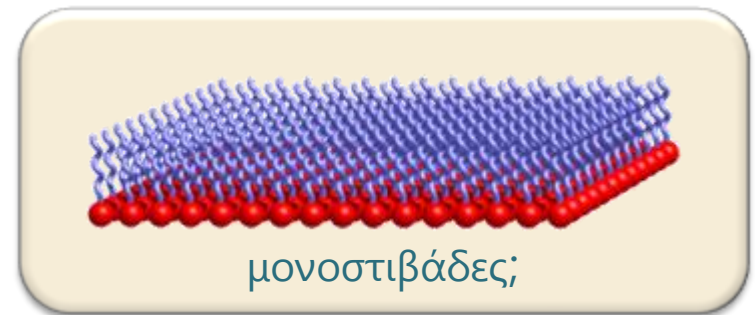


Μεμβράνες

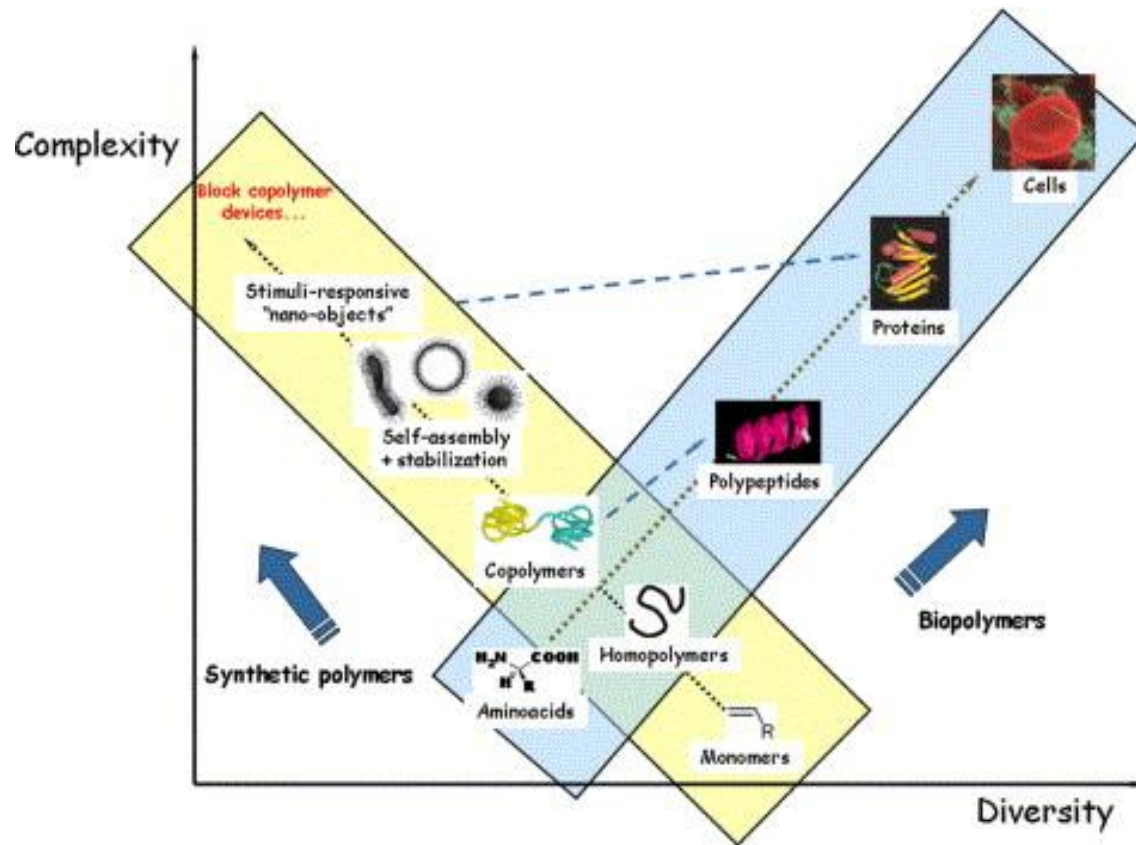
$$P > 1$$



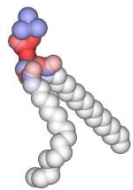
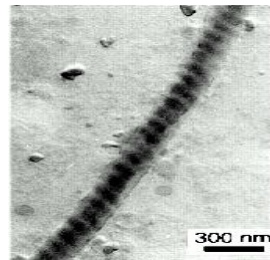
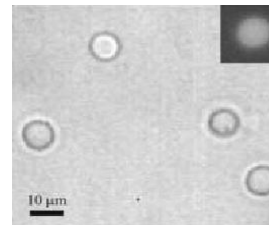
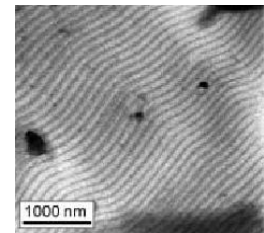
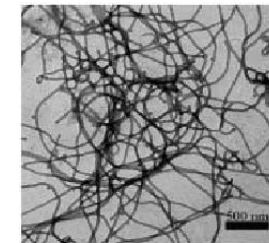
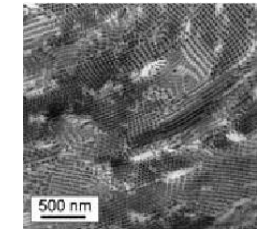
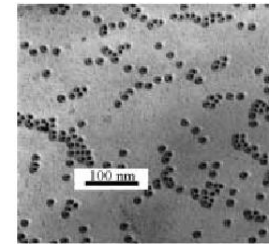
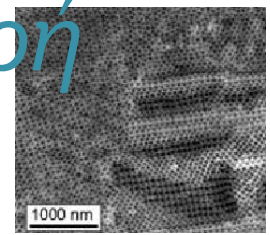
Ανεστραμμένα
μικύλλια



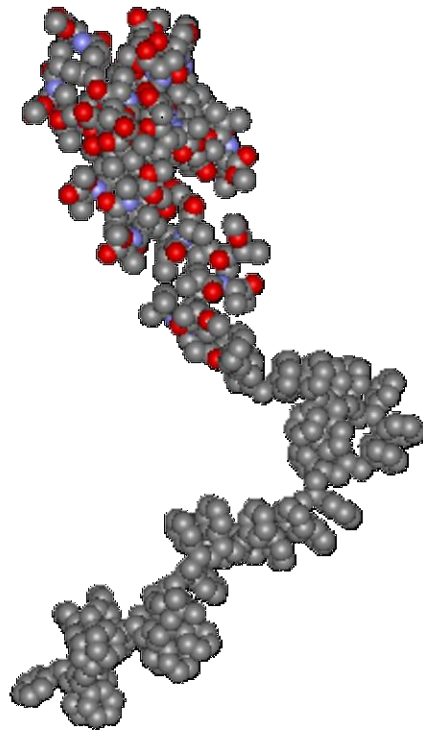
Νανοδομές



Αυτοοργάνωση– Συμπολυμερή

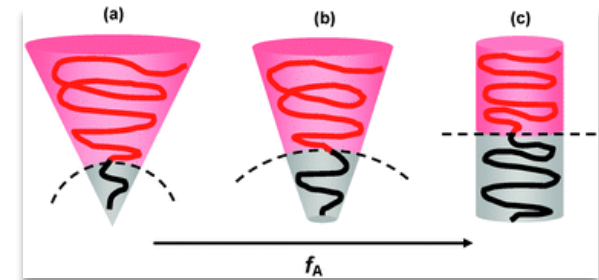
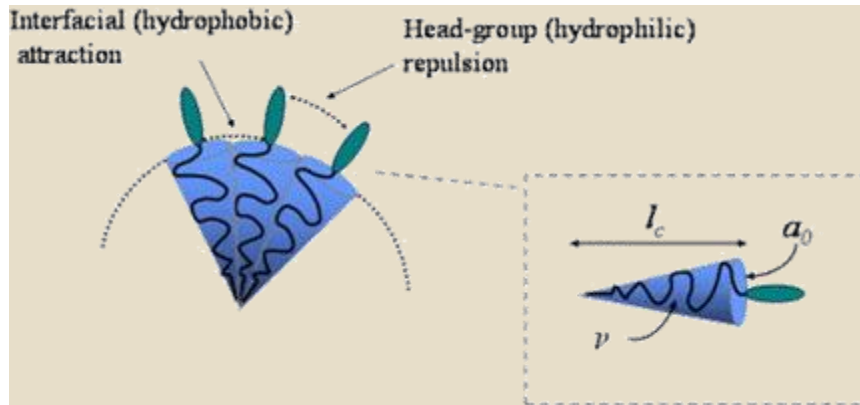


Μοριακό
αμφίφιλο μόριο
(φωσφατίδυλο
χολίνη)
MW~ 1kDa



Συμπολυμερές
~5-10 nm³
>5 kDa

Αυτοοργάνωση– Συμπολυμερή



$$P = \frac{V}{l \cdot a_0} = 1 - H \cdot l + \frac{K \cdot l^2}{3}$$

$P = \frac{v}{a_0 l_c}$	$< \frac{1}{3}$	$\frac{1}{3} - \frac{1}{2}$	$\frac{1}{2} - 1$	~ 1	> 1
	<i>Spherical micelles</i>	<i>Non-spherical micelles</i>	<i>Vesicles or bilayers</i>	<i>Bicontinuous plane</i>	<i>Inverted structure</i>

Rodríguez-Hernández, J., Chécot, F., Gnanou, Y., Lecommandoux, S. [Toward 'smart' nano-objects by self-assembly of block copolymers in solution](#), *Progress in Polymer Science*, **2005**, 30, 691-724.

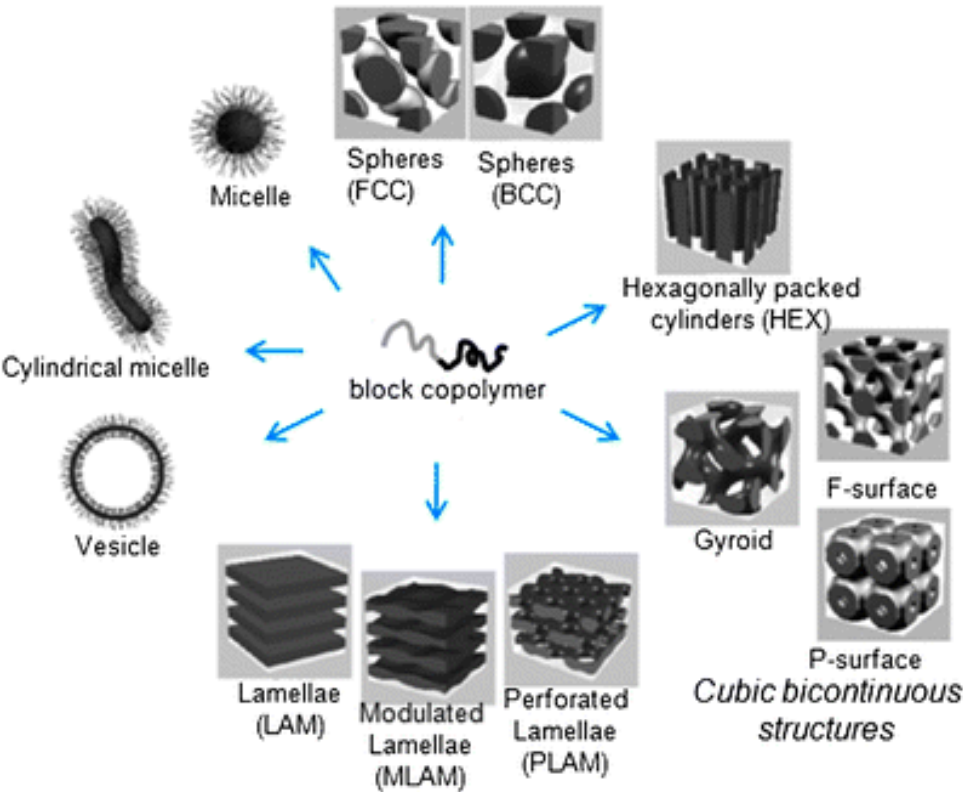
Israelachvili, J. N. *Intermolecular and surface forces* Harcourt Brace and Company, London (**1992**).

Förster, S., Plantenberg, T. [Self-Organizing Polymers to Nanohybrid and Biomaterials](#), *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 688-714.

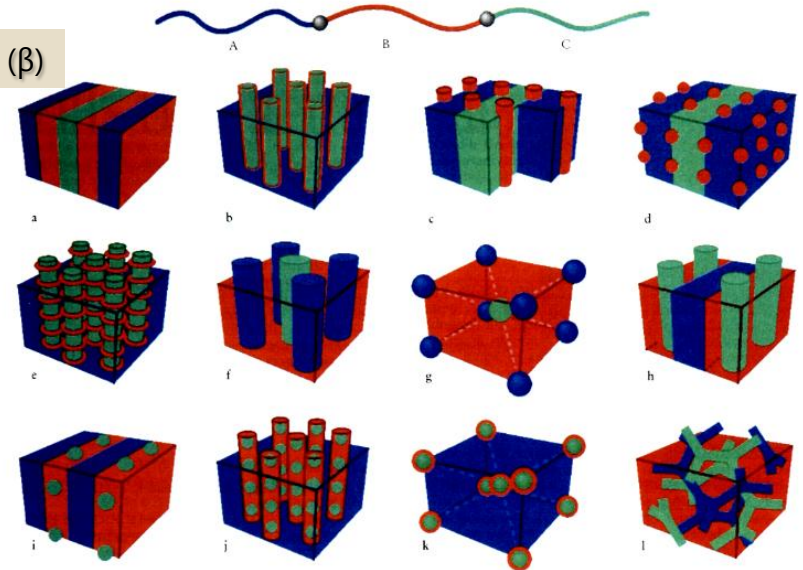
Αυτοοργάνωση– Συμπολυμερή

Τύποι δομών που σχηματίζονται από (α) αυτοοργάνωση συμπολυμερών και διαλύμάτων τους (b) σε λεπτές μεμβράνες και (γ) στην επιφάνεια υποστρωμάτων.

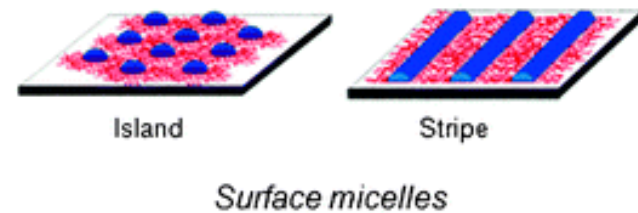
(α) Block copolymer microstructure formed in bulk and solutions



(β)



(γ) Block copolymer SAM



Förster, S., Plantenberg, T. [Self-Organizing Polymers to Nanohybrid and Biomaterials](#), *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 688.

Zheng, W., Wang, Z. G. [Macromolecules](#), **1995**, 28, 7215.

Bates, F.S., Fredrickson, G.H. [Block Copolymers - Designer Soft Materials](#) *Physics Today*, **1999**, 52, 32.

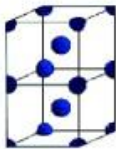
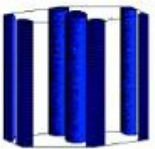
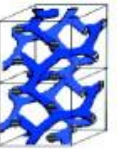
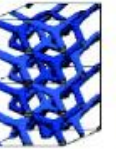
Segalman, R. A. [Patterning with block copolymer thin films](#), *Materials Science and Engineering* **2005**, R 48, 191.

Park, J. W., Kim, H., Han, M. [Polymeric self-assembled monolayers derived from surface-active copolymers: a modular approach to functionalized surfaces](#) *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2935

Mai Y., Eisenberg, A. [Self-assembly of block copolymers](#), *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 5969-5985.

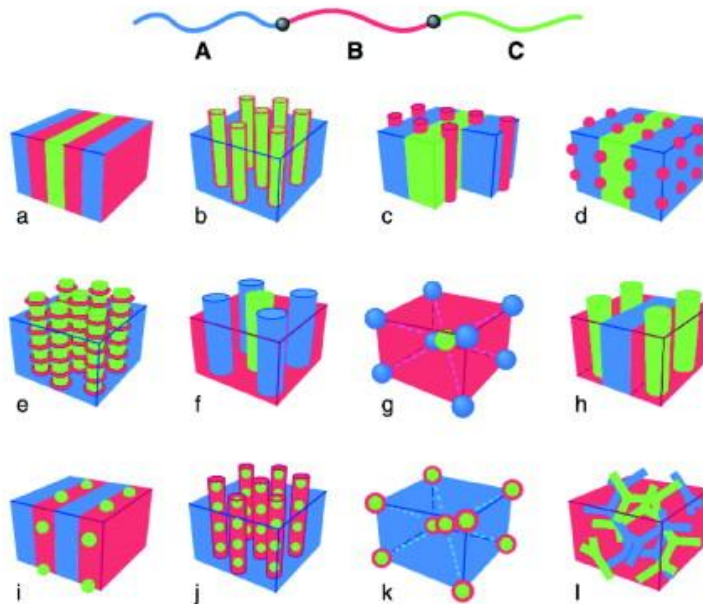
Αυτοοργάνωση– Συμπολυμερή

(a)

Nature of patterns	Spheres (SPH) (3D)	Cylinders (CYL) (2D)	Double gyroid (DG) (3D)	Double diamond (DD) (3D)	Lamellae (LAM) (1D)
Space group	$Im\bar{3}m$	$p6mm$	$Ia\bar{3}d$	$Pn\bar{3}m$	pm
Blue domains: A block					
Volume fraction of A block	0-21%	21-33%	33-37%		37-50%

(a) Σχηματική αμαπαράσταση των κλασσικών μορφολογιών μη-κρυσταλικών συμπολυμερών. Το μπλε συστατικό περιβάλλεται από το συστατικό/μήτρα που καταλαμβάνει τον μεγαλύτερο όγκο.

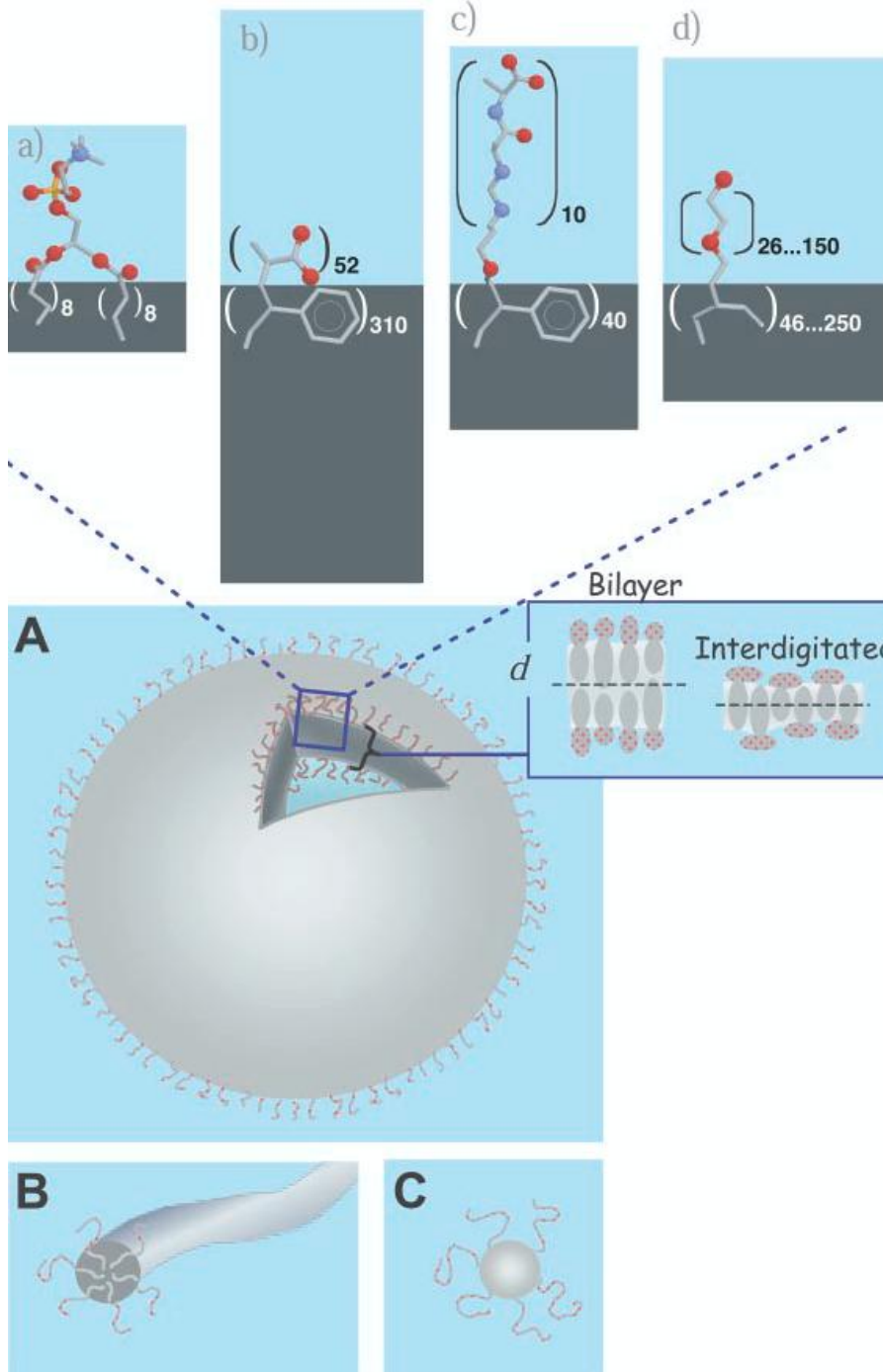
(b)



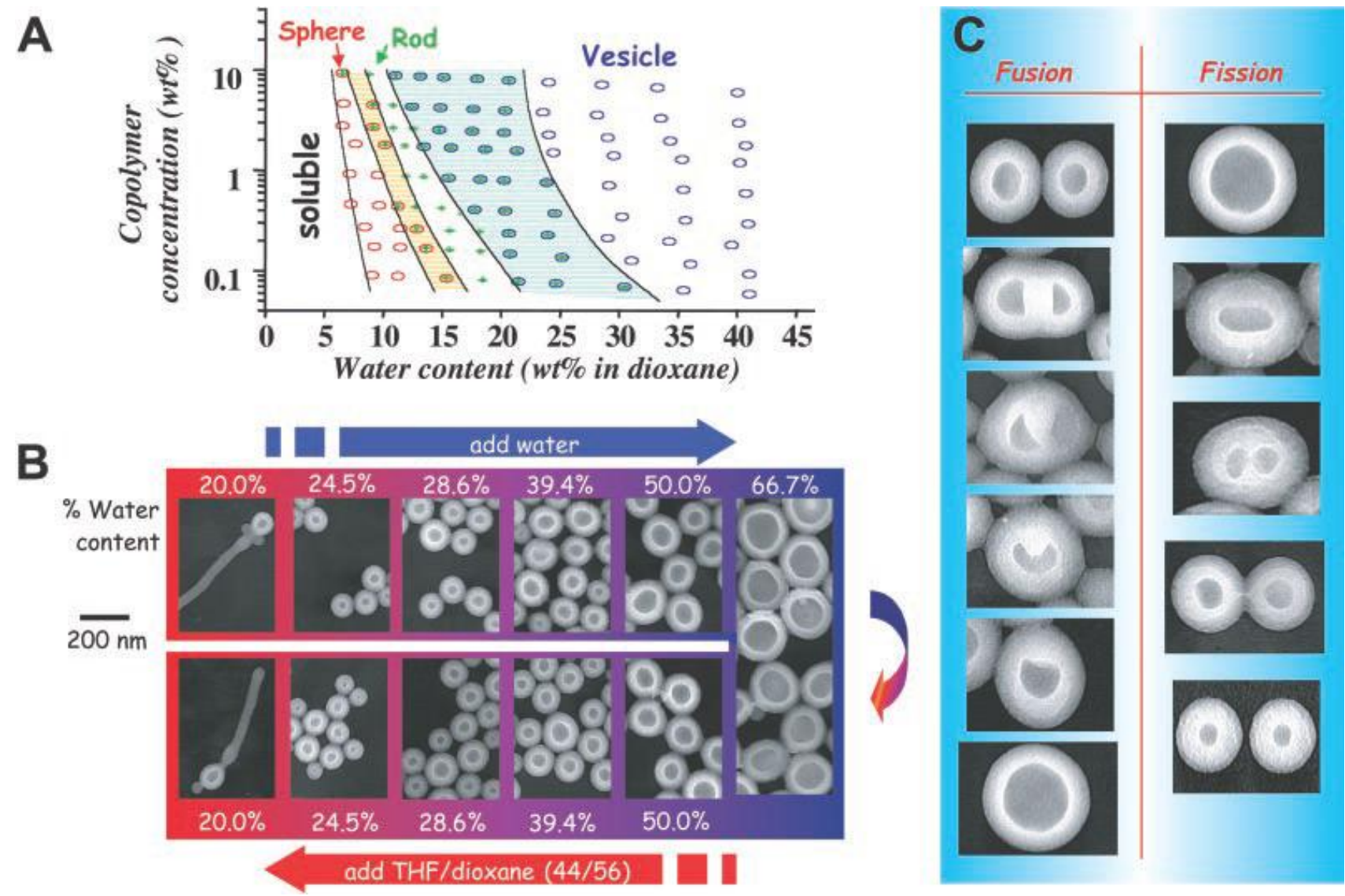
(b) Σχηματική αμαπαράσταση των κλασσικών μορφολογιών συμπολυμερών ABC. Ο συνδυασμός της σειράς των πολυμερικών τμημάτων (ABC, ACB, BAC), της σύστασης και των μοριακών βαρών οδηγεί σε πληθώρα μορφολογιών.

Polymer Vesicles

Dennis E. Discher^{1*} and Adi Eisenberg²

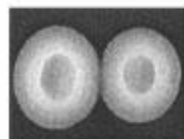


(A) Διάγραμμα φάσης PS₃₁₀-PAA₅₂ σε διοξάνη/νερό.



(B) Αντιστρετός σχηματισμός και ανάπτυξη των υπερδομών PS₃₀₀-PAA₄₄ που εικάζεται ότι βασίζεται μερικά σε διεργασίες συνένωσης και διάσπασης των δομών (C).

A) Mechanism of vesicle fusion



Contact and adhesion



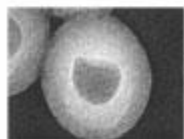
Coalescence and formation of center wall



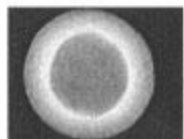
Destabilization of center wall



Asymmetric detachment of center wall



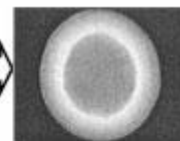
Retraction of center wall into outer wall



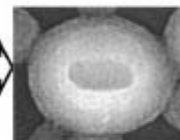
Formation of uniform outer wall

B) Mechanism of vesicle fission

Spherical vesicle



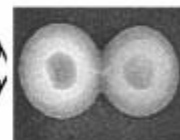
Elongation



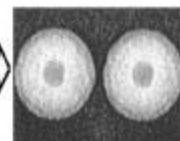
Internal waist formation

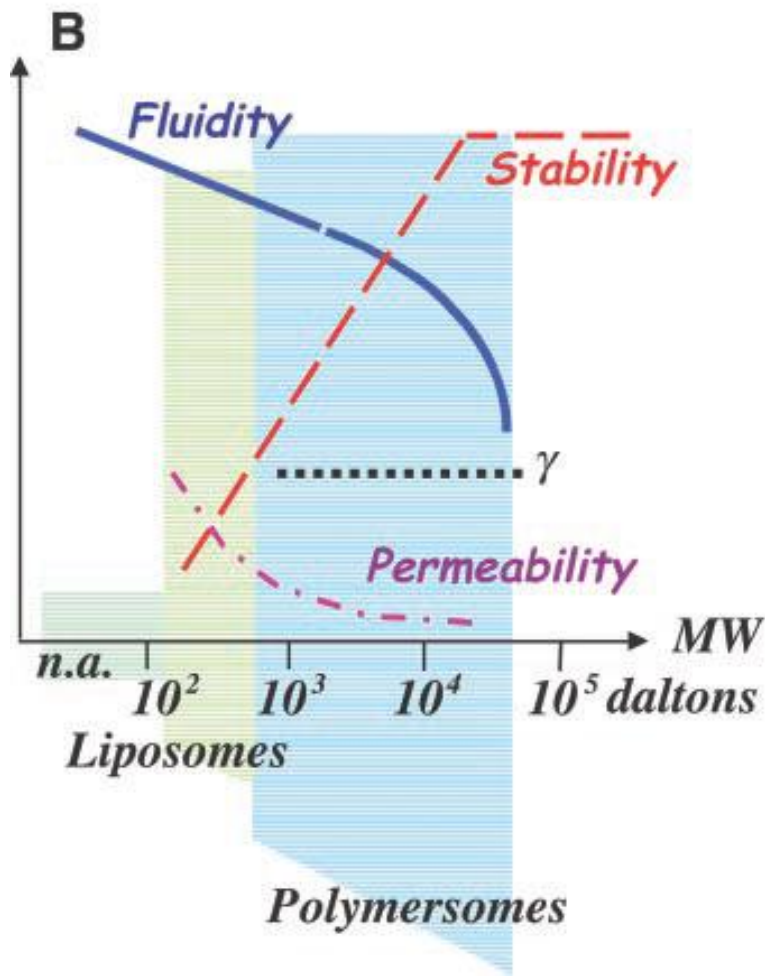
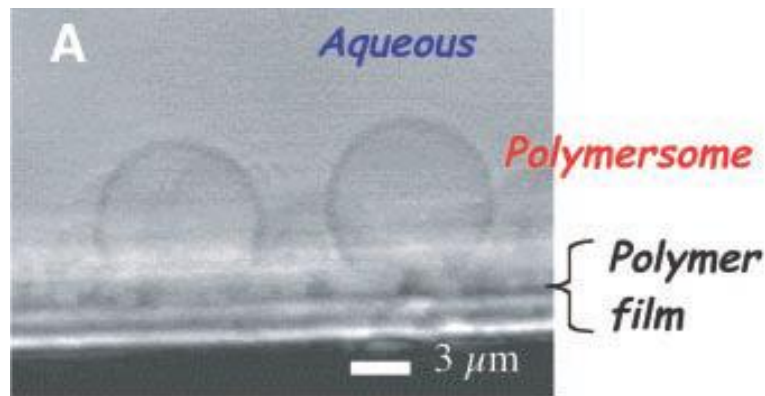


Narrowing of external waist



Complete separation





Σχηματισμός πολυμεροσωμάτων (polymersome) και ιδιότητες μεμβρανών:

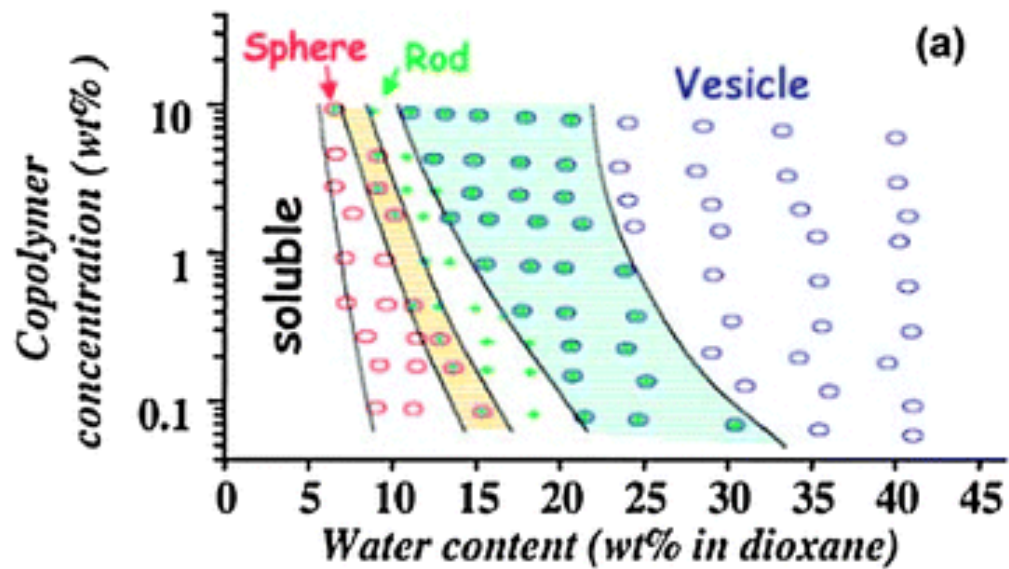
A) Όμοια με τα λιποσώματα, τα κυστίδια συμπολυμερών μπορούν να κατασκευαστούν με ενυδάτωση μίας λεπτής μεμβράνης του συμπολυμερούς.

B) Σχηματική αναπαράσταση των ιδιοτήτων των μεμβρανών των κυστιδίων που σχηματίζονται από πρώτες ύλες με διαφορετικό μοριακό βάρος. Οι μετρήσεις βασίστηκαν σε μετρήσεις μεμονωμένων κυστιδίων.

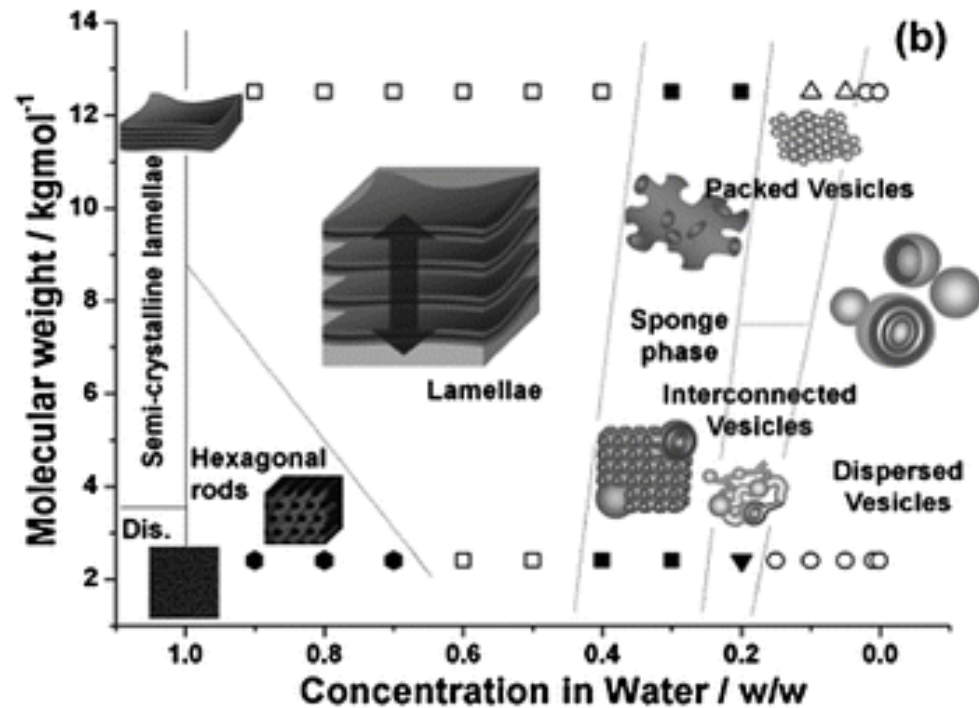
n.a. Είδη που δεν συσσωματώνονται.

Τα λιποσώματα και ανάλογα με αυτά συστήματα γενικά παρασκευάζονται από αμφίφιλα μόρια με $\text{MW} < 1 \text{ kDa}$.

Τα πολυμεροσώματα μπορούν να παρασκευαστούν σε υδατικά διαλύματα χρησιμοποιώντας μεγαλύτερου MW αμφίφιλα.

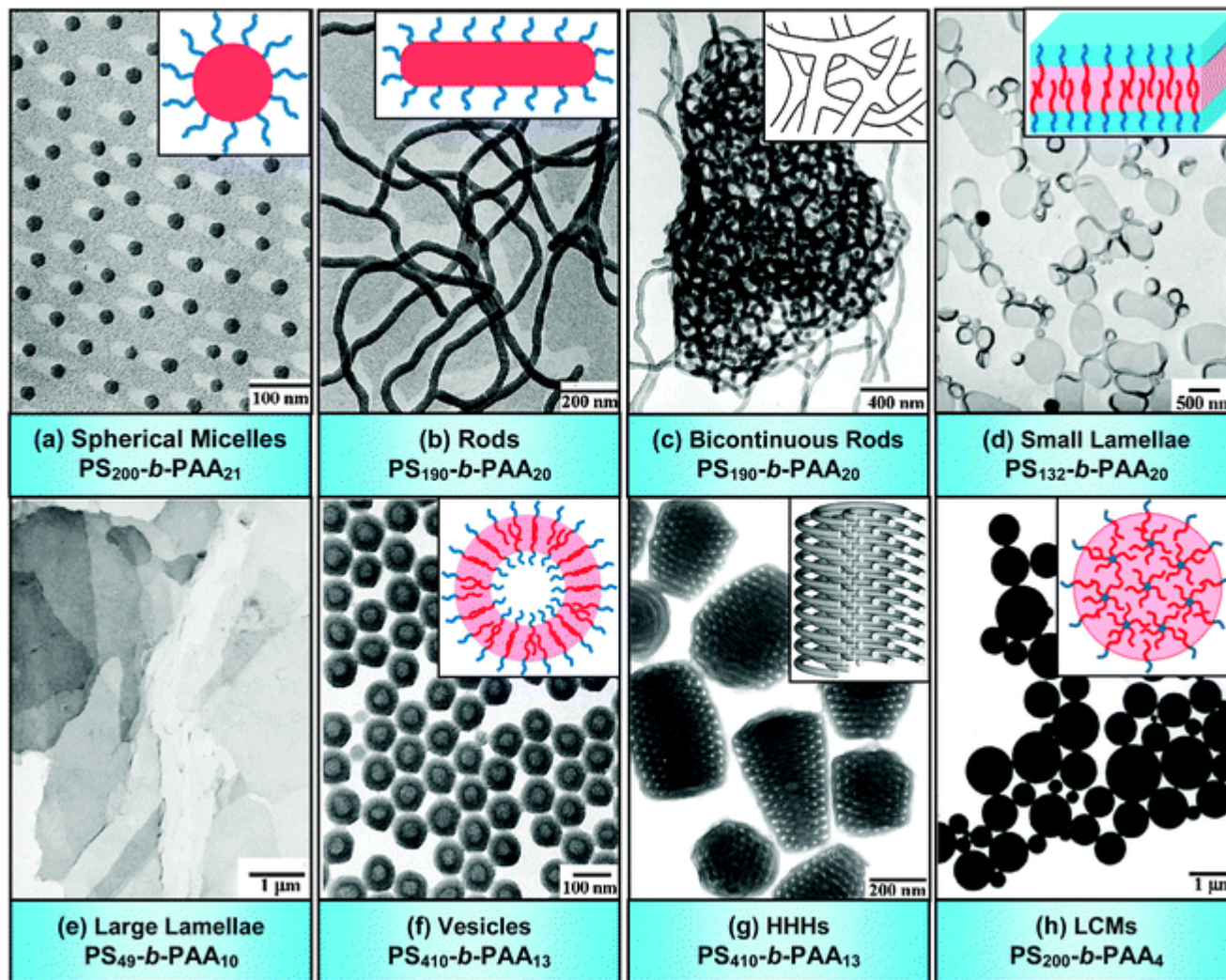


$\text{PS}_{310}\text{-b-PAA}_{52}$

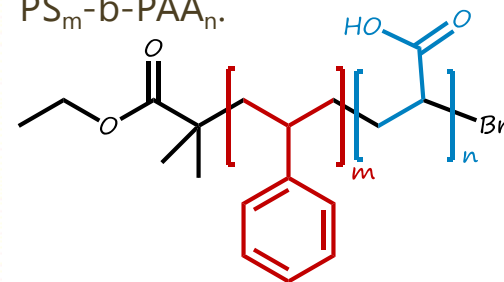


PBO-b-PEO

Αυτοοργάνωση– Συμπολυμερή

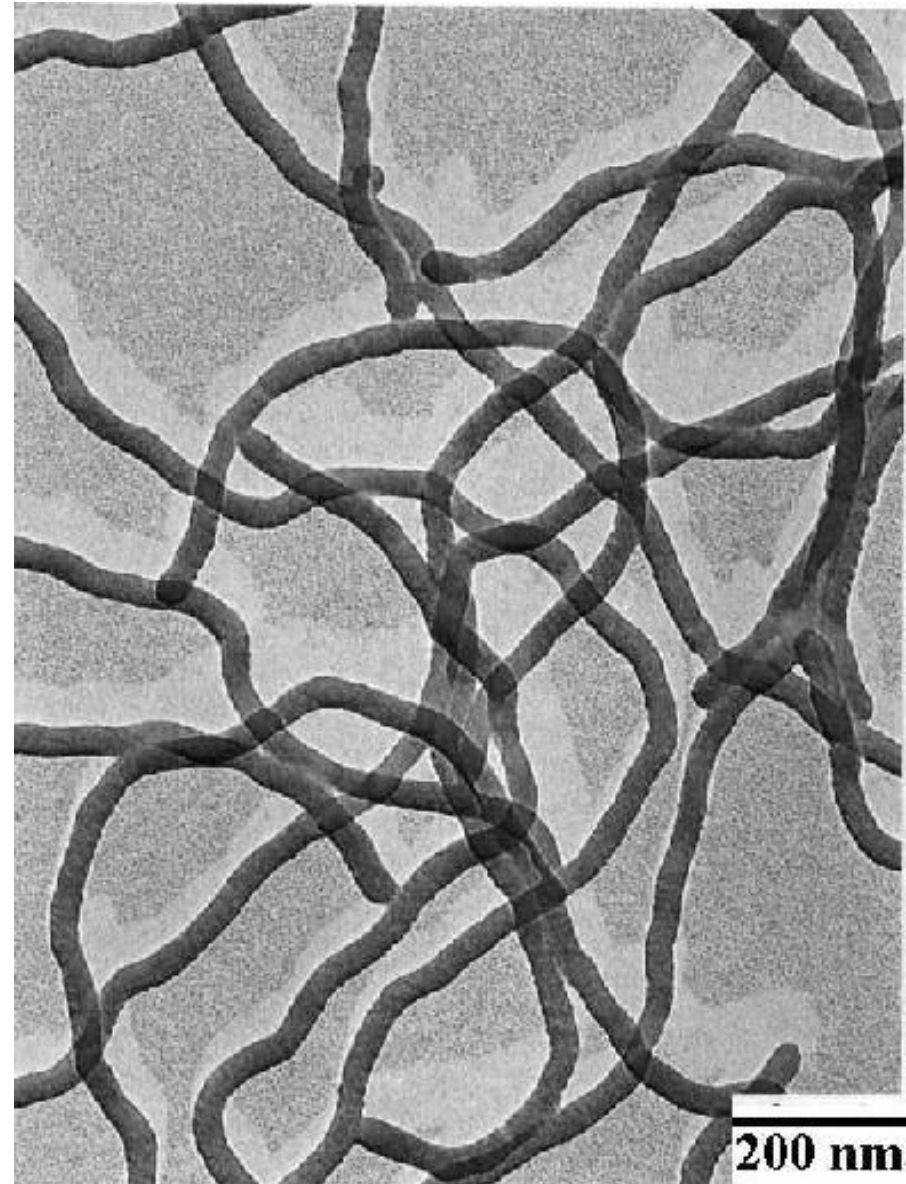
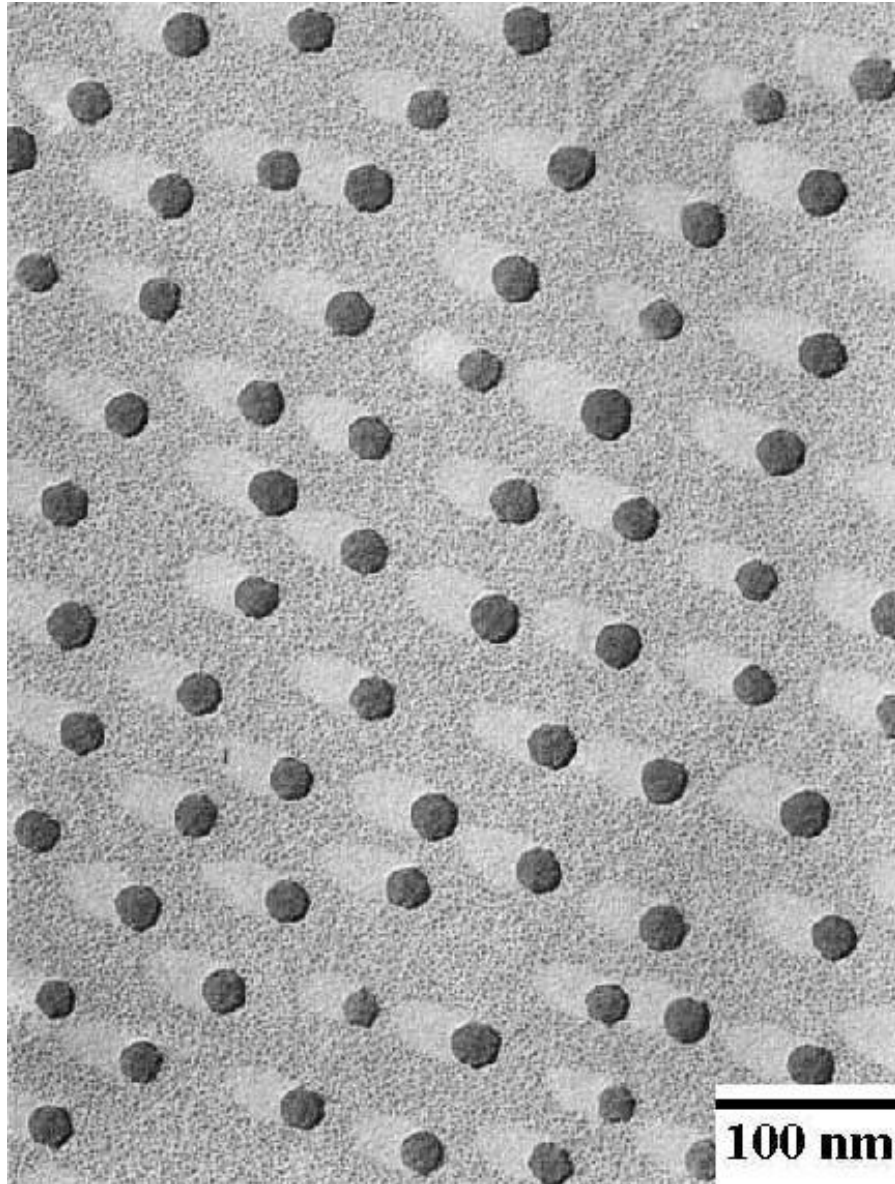


TEM μικρογραφήματα και σχηματική αναπαράσταση μορφολογιών που σχηματίζονται από αμφίφιλα συμπολυμερή PS_m-b-PAA_n.

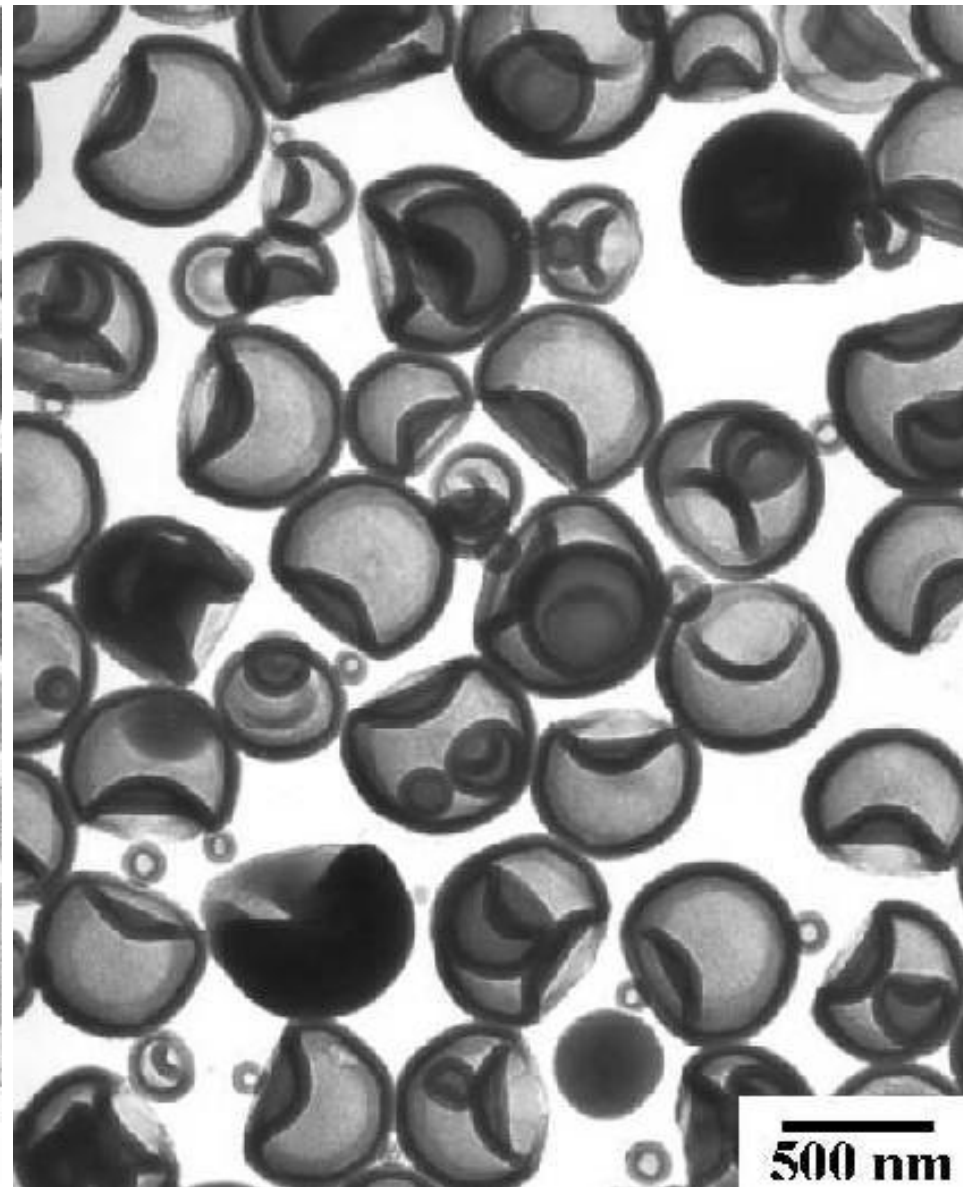
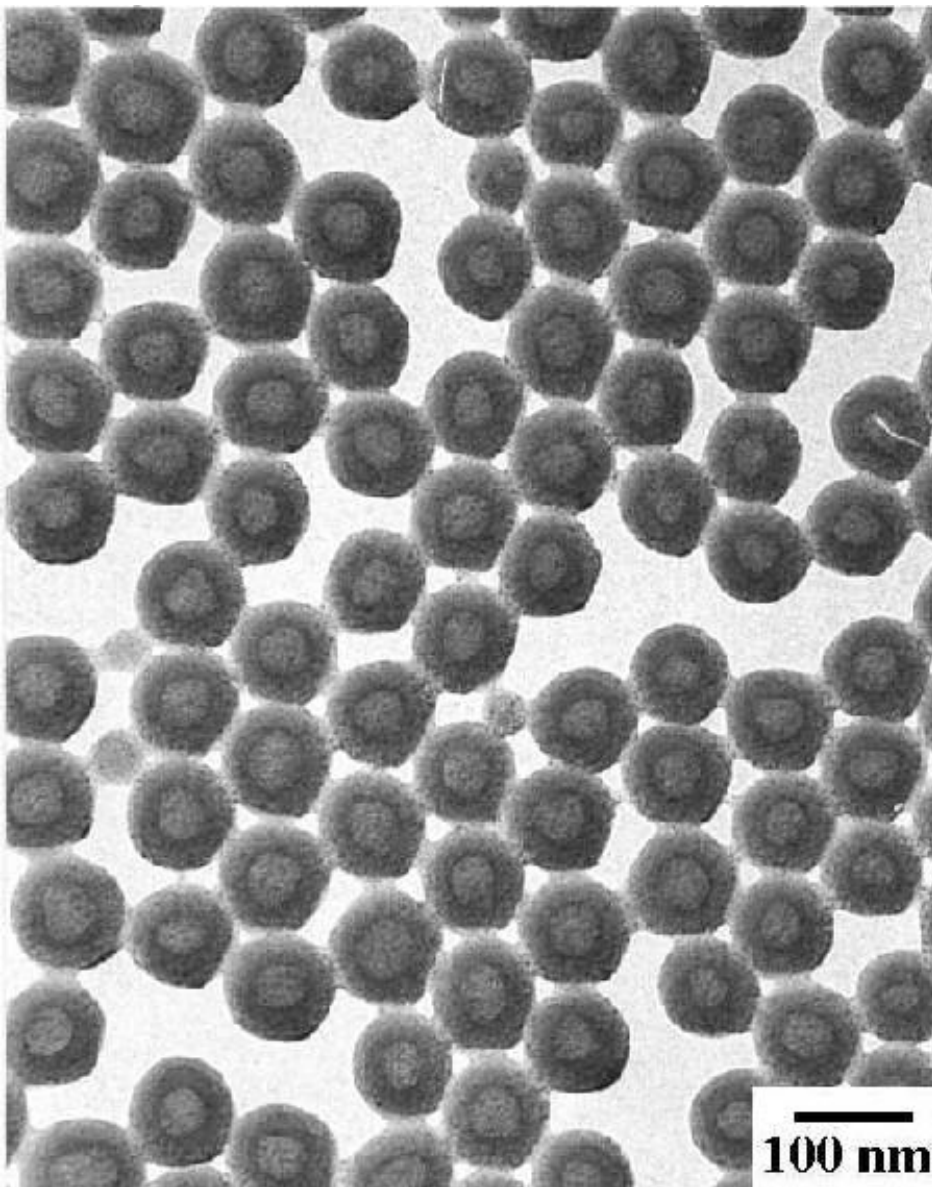


HHH: hexagonally packed hollow hoops,
LCM: large compound micelles

Αυτοοργάνωση Συμπολυμερών : φαινόμενο υδροφοβικότητας



Αυτοοργάνωση Συμπολυμερών : φαινόμενο υδροφοβικότητας



Αυτοοργάνωση Συμπολυμερών : φαινόμενο υδροφοβικότητας

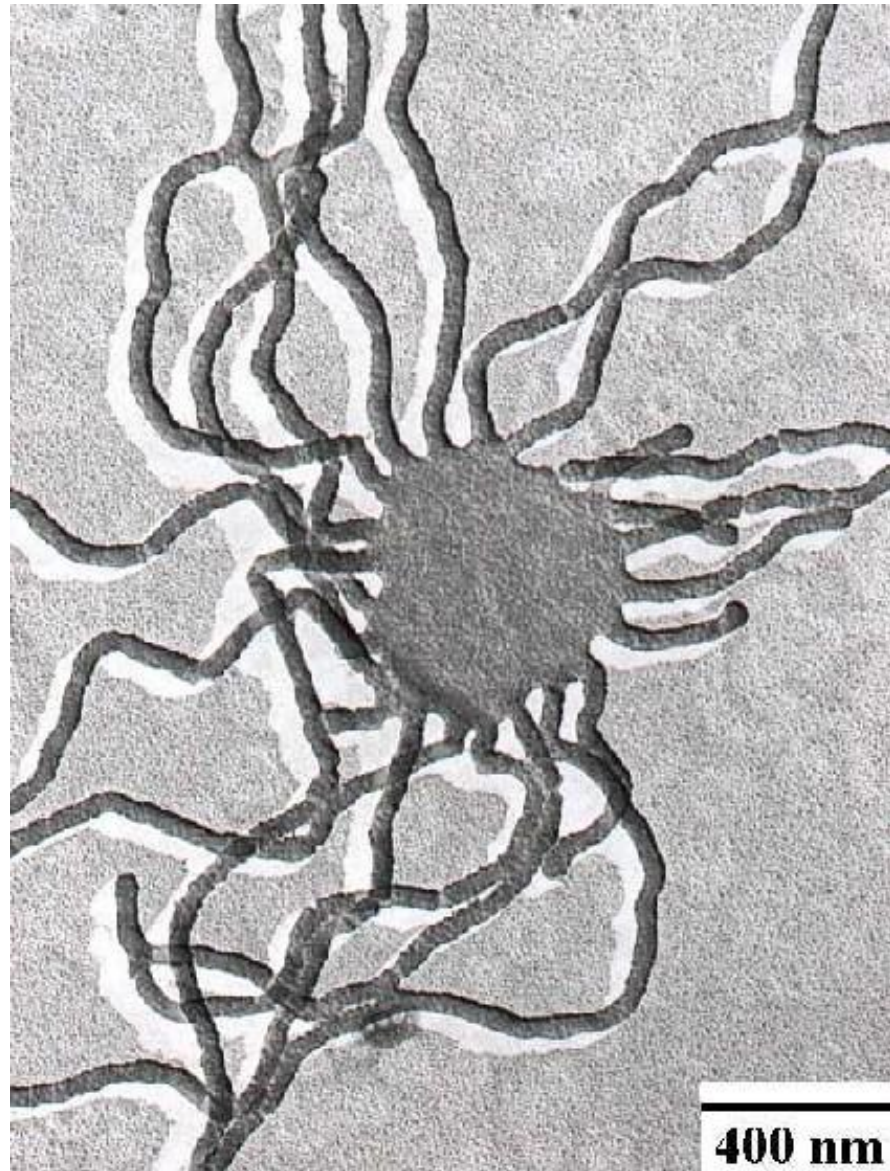


100 nm

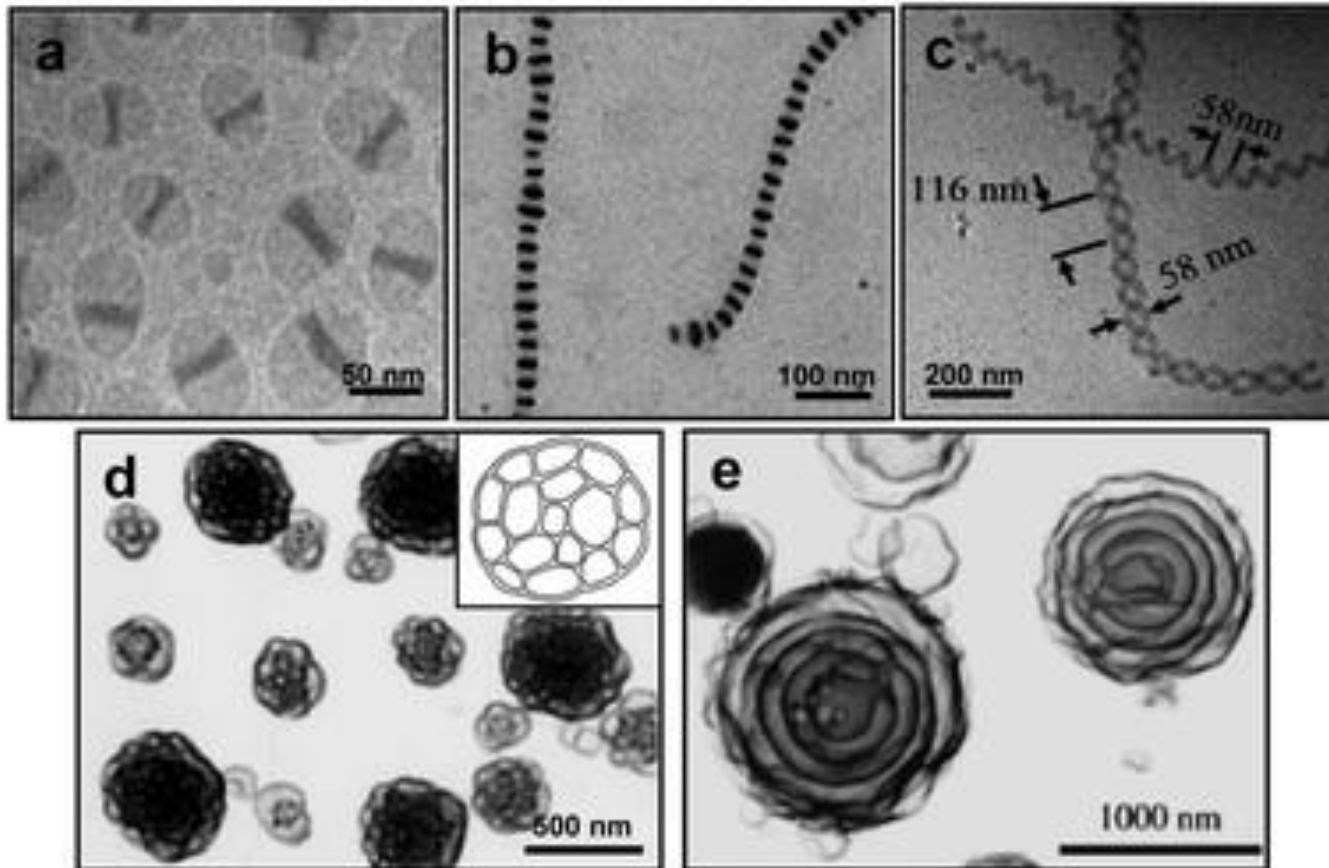


1 μm

Αυτοοργάνωση Συμπολυμερών : φαινόμενο υδροφοβικότητας



Αυτοοργάνωση Συμπολυμερών : φαινόμενο υδροφοβικότητας



Mai Y., Eisenberg, A. [Self-assembly of block copolymers](#), *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 5969-5985.

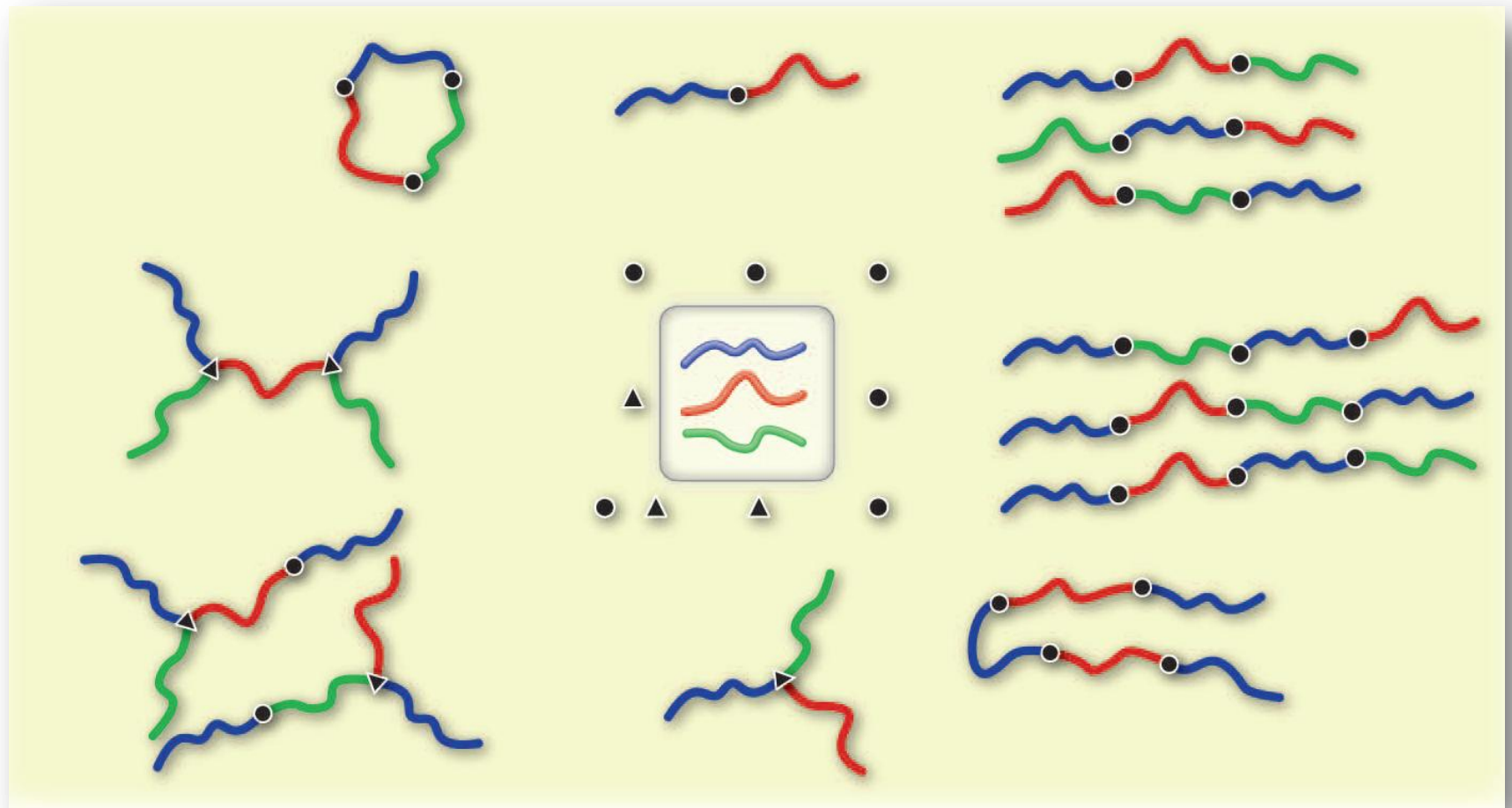
Li, Z., Hillmyer, M. A., Lodge, T. P. *Macromolecules*, **2006**, 39, 765-771

Gilroy, J. B., Gadt, T., Whittell, G. R., Chabanne, L., Mitchels, J. M., Richardson, R. M., Winnik M. A., Manners, I. *Nat. Chem.*, **2010**, 2, 566-570.

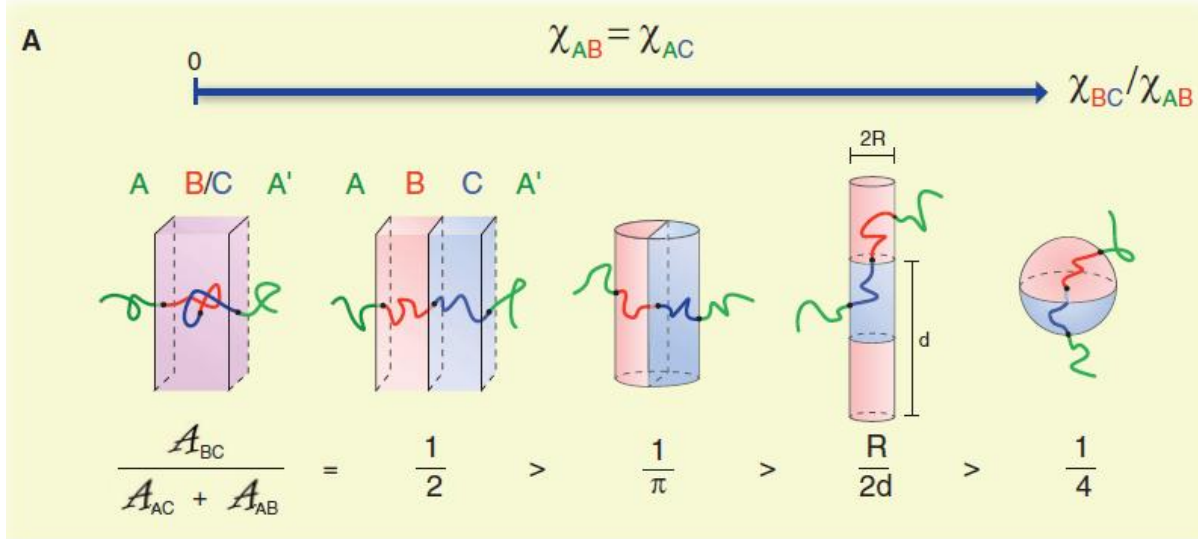
Zhong, S., Cui, H., Chen, Z., Wooley K. L., Pochan, D. J. *Soft Matter*, **2008**, 4, 90-93.

Zhang, L., Eisenberg, A. *Macromolecules*, **1996**, 29, 8805-8815.

Γιατί πολυμερή;

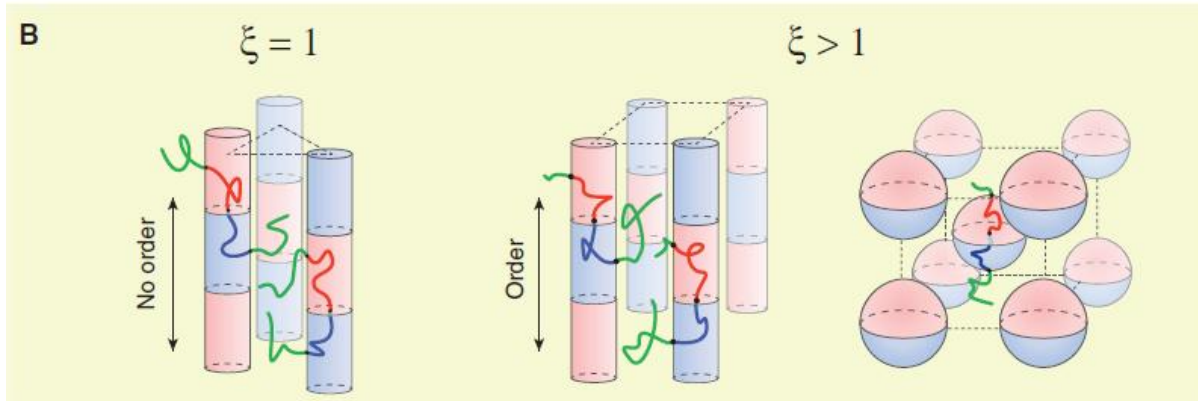


Γιατί πολυμερή;



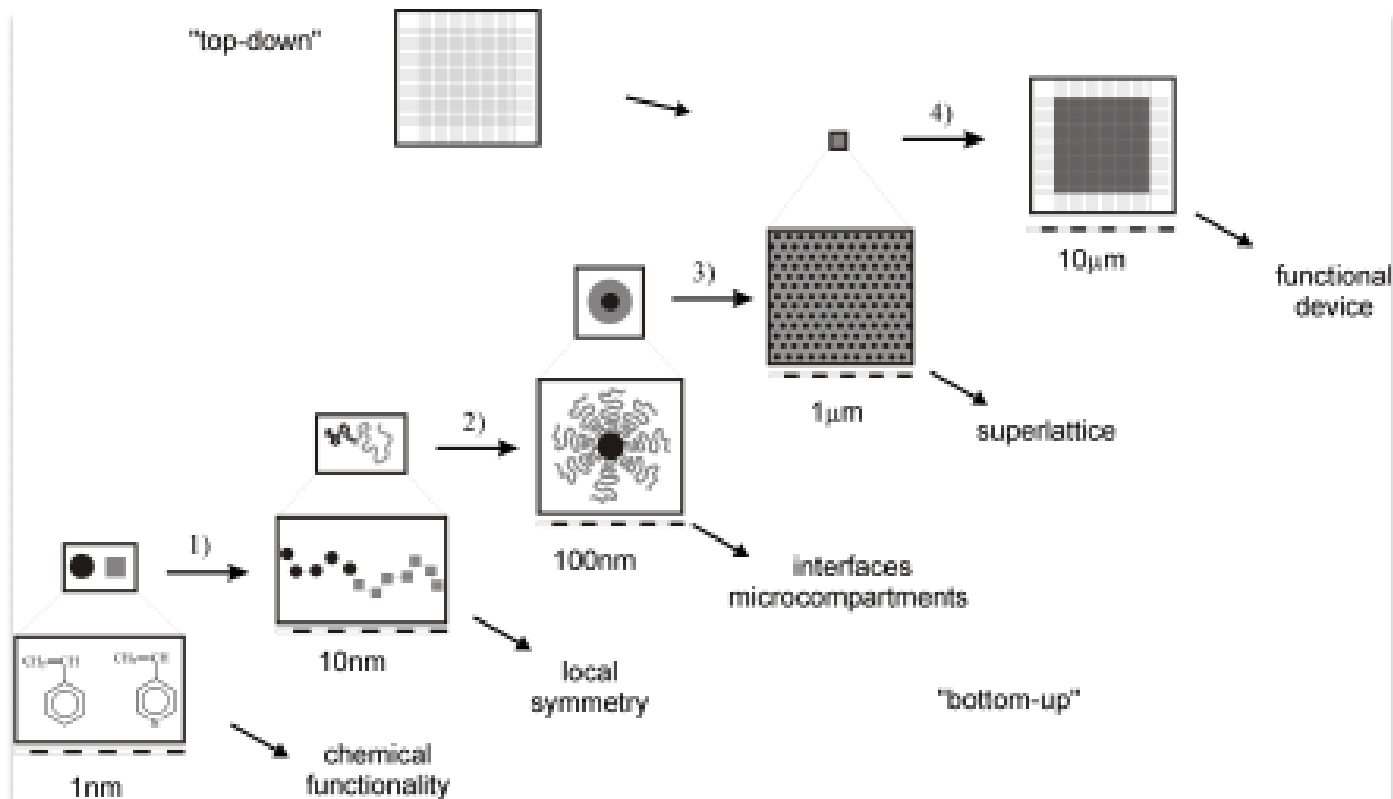
Υποθετικό σχήμα αυτοοργάνωσης ενός ABCA' συμπολυμερούς σταθερής σύστασης με $(N_A + N_{A'})/2 = N_B = N_C$ και $\chi_{AB} = \chi_{AC}$, όπου $\xi = N_{A'}/N_A$.

(A) Καθώς αυξάνεται ο λόγος χ_{BC}/χ_{AB} , η ελαχιστοποίηση της διεπιφανειακής ενέργειας προκαλεί (μέσω της μείωσης του εμβαδού της διεπιφάνειας BC, A_{BC} , ως προς το εμβαδόν ($A_{AC} + A_{AB}$) σε μορφολογική μετάβαση από lamella (φύλλα) σε κυλίνδρους και στη συνέχεια σε σφαίρες.



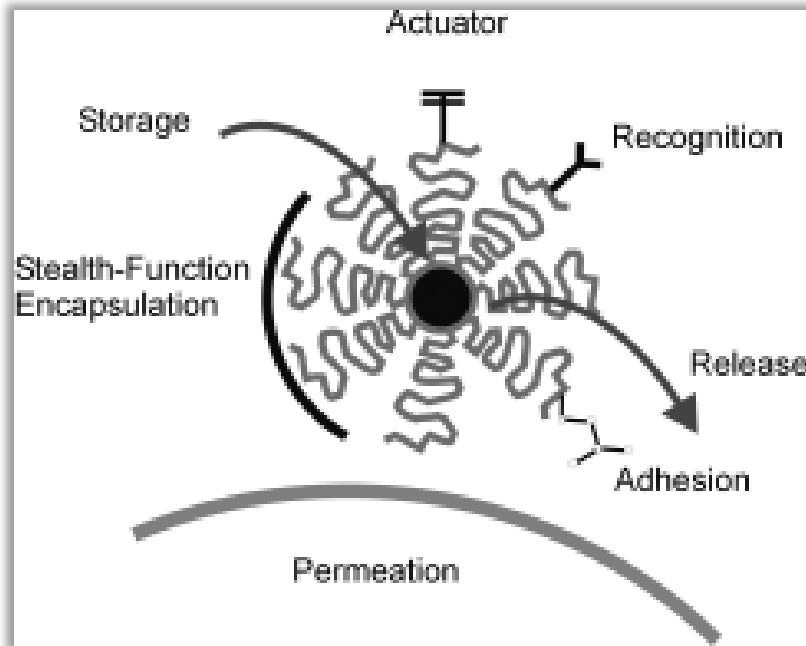
(B) Αναμενόμενες γεωμετρίες οργάνωσης ABCA' συμπολυμερών σε συνάρτηση με τη μοριακή γεωμετρία.

Γιατί πολυμερή;



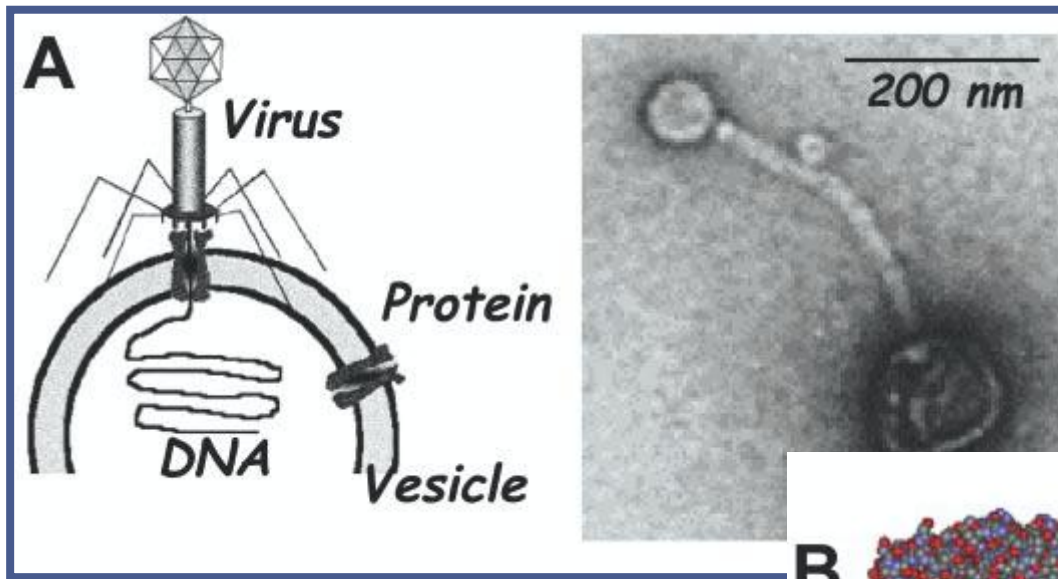
Διαφορετικά επίπεδα ιεραρχίας στην αυτοοργάνωση συμπολυμερών.

Γιατί πολυμερή;

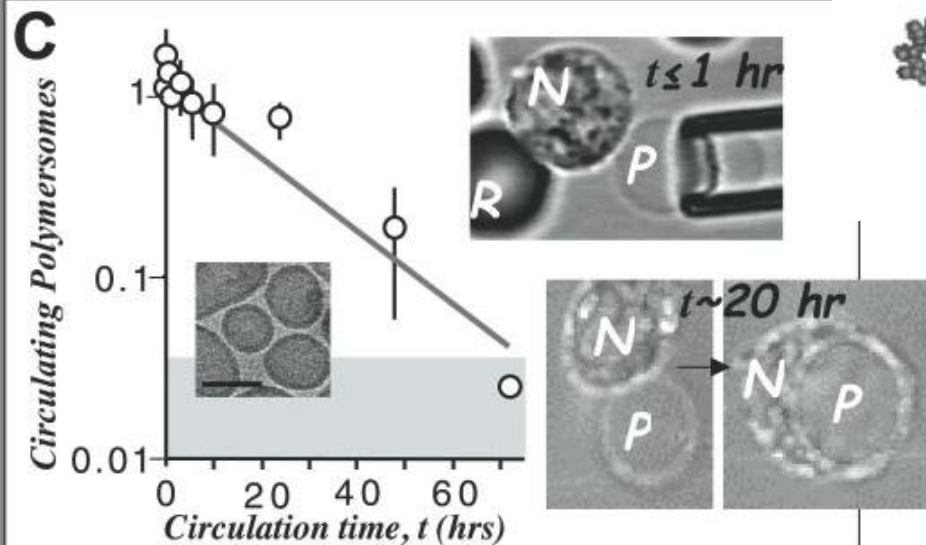
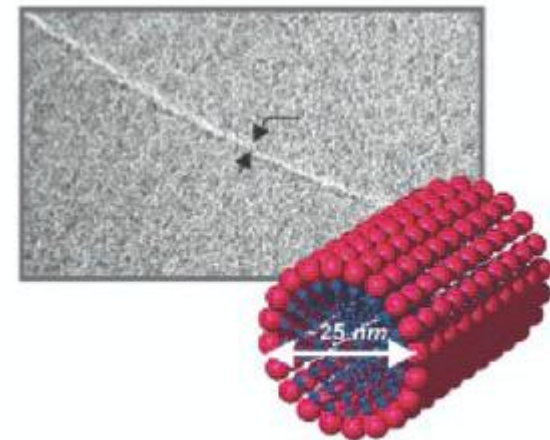
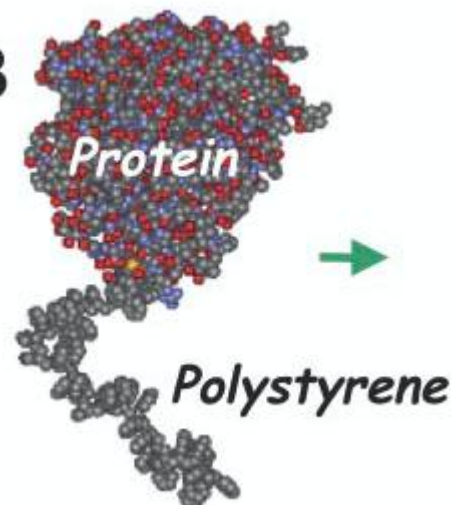


Functional principles of polymeric biomaterials.		
Function	Action principle	Example
stealth	hydrophilicity	PEO, polyacrylic acid, polysaccharide, poly(vinyl alcohol), PVP
chemically inert	$\gamma < 30 \text{ N m}^{-2}$	PDMS, teflon, PIB, PU
biodegradable	hydrolytically or enzymatically degradable polyester	PGly, PLac, PA
cell adhesion		adhesive glycoproteins, fibronectin
cell detection	vectors	immunoglobulins (IgG), RGD sequence
cell permeation	membrane compatibility	PEO, lipids
salt actuator	polyelectrolytes	PAAc, poly-L-Lysine
temperature actuator	phase separation	PPO, PNIPAM
pressure actuator	phase transition through ultrasound	metastable micelles
glucose actuator	complex formation	tetraphenylene boronic acid

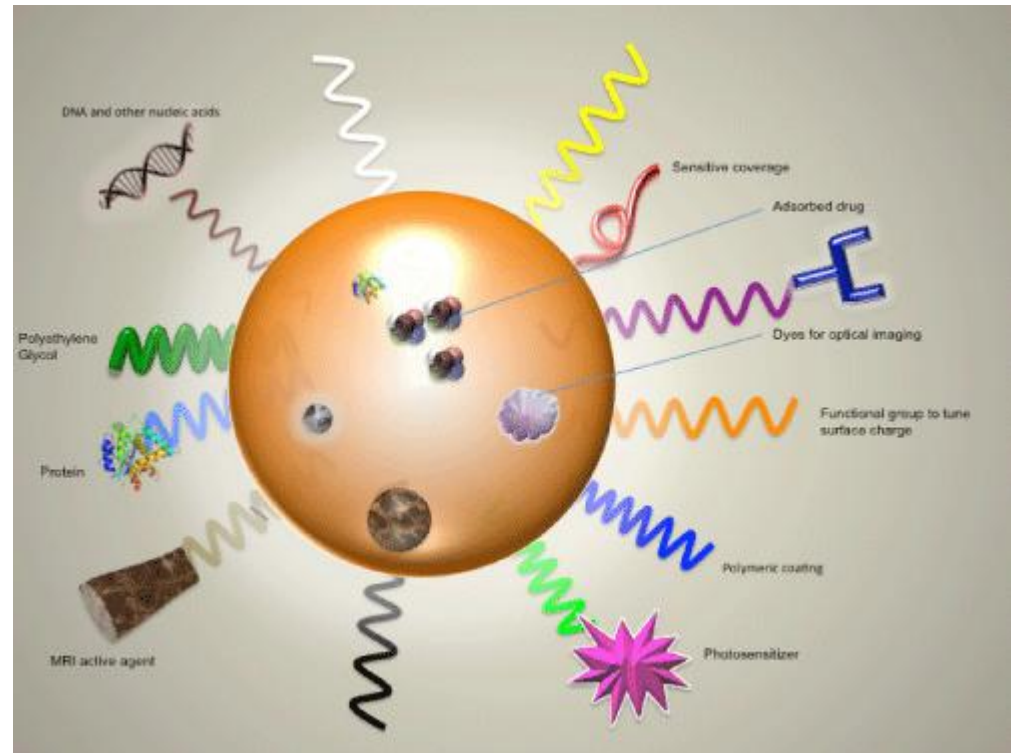
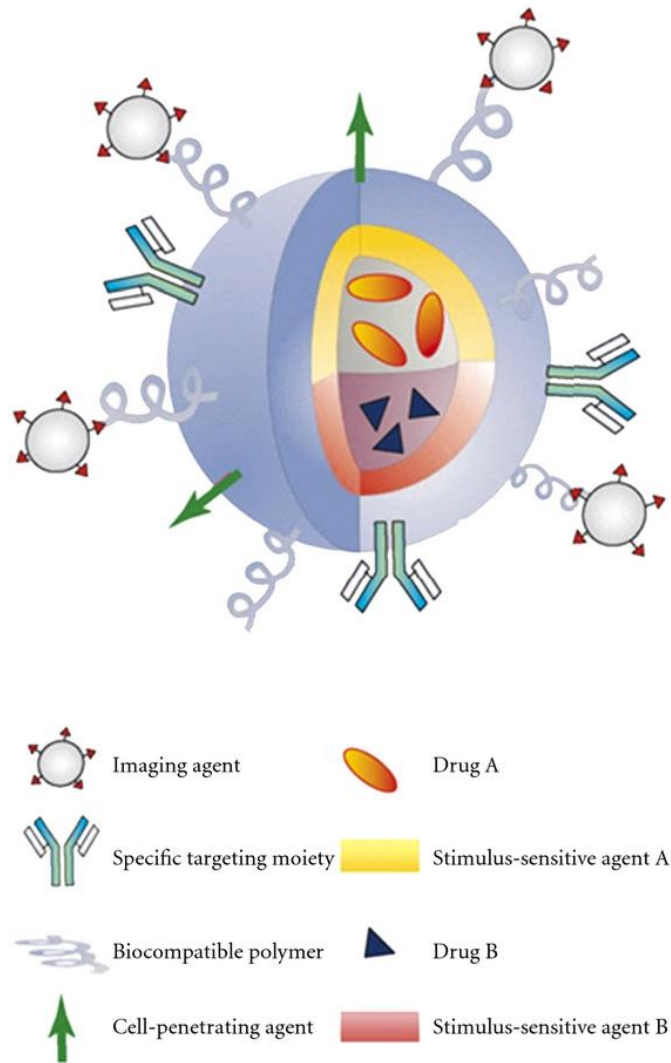
Σχηματική αναπαράσταση των διαφορετικών λειτουργιών που μπορούν να προσομοιώσουν οι αυτοοργανωμένες δομές πολυμερών.



B



Theranostics



Ferrari, M. Cancer nanotechnology: opportunities and challenges, *Nature Reviews Cancer*, **2005**, 5, 161-171.
 Hamblin et al., Multi-Functionality in Theranostics Nanoparticles: Is more always Better? *J. Nanomedic. Nanotechnol.* **2012**, 3:e120.

Πλεονεκτήματα *

Properties of the
"Ideal"
Nanopatform



Liposomes



Dendrimers



Micelles



Solid particles

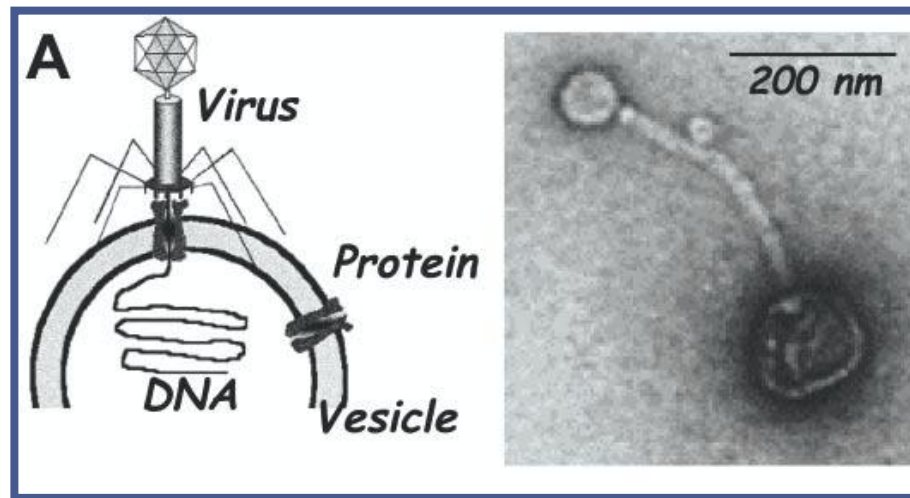


Polymersomes

- 1) Large Loading Capacity
- 2) Diverse Chemical Payloads
- 3) Robust Carrier Stability
- 4) Controlled Carrier Degradation
- 5) Facile Production
- 6) No Aggregation
- 7) No Toxicity

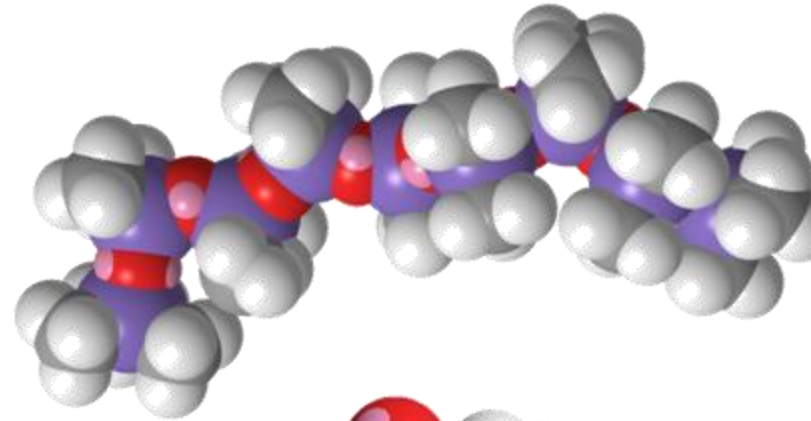
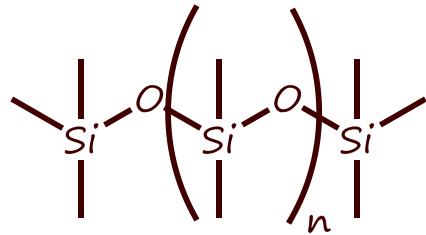


Virus-assisted loading of polymer nanocontainer

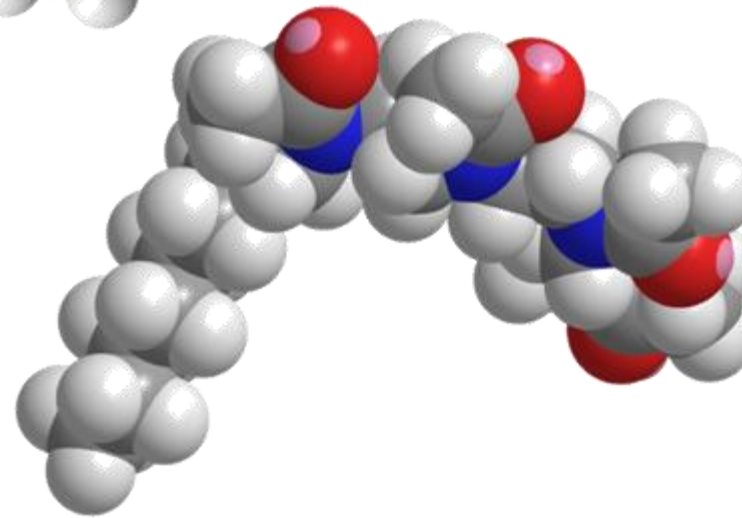
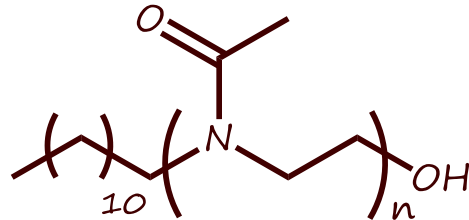


Πολυμερή

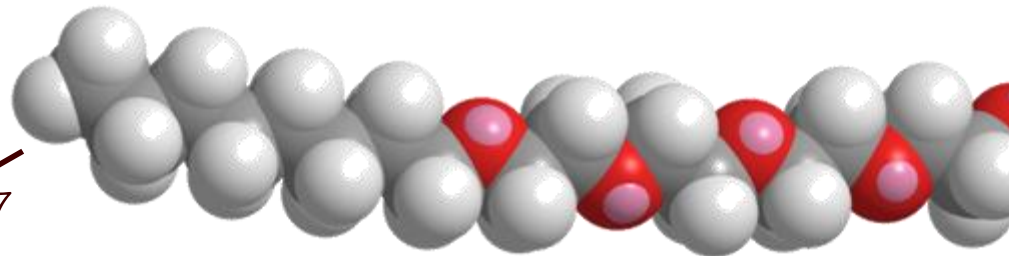
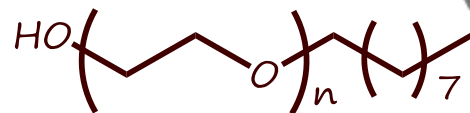
PDMS, poly(dimethylsiloxane)



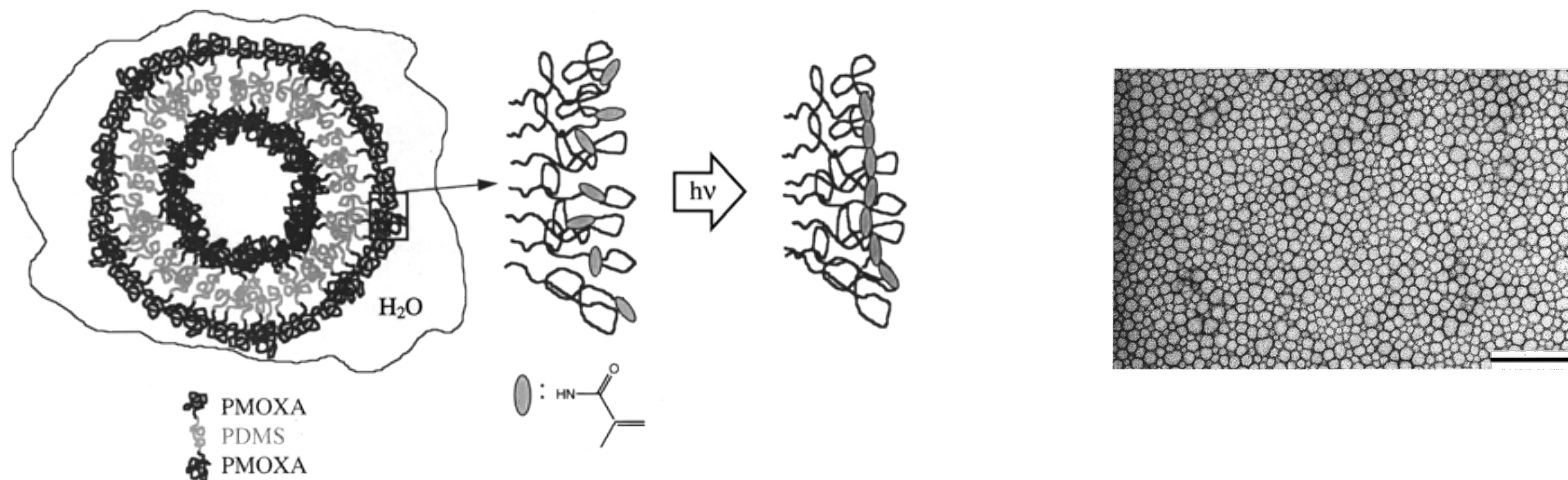
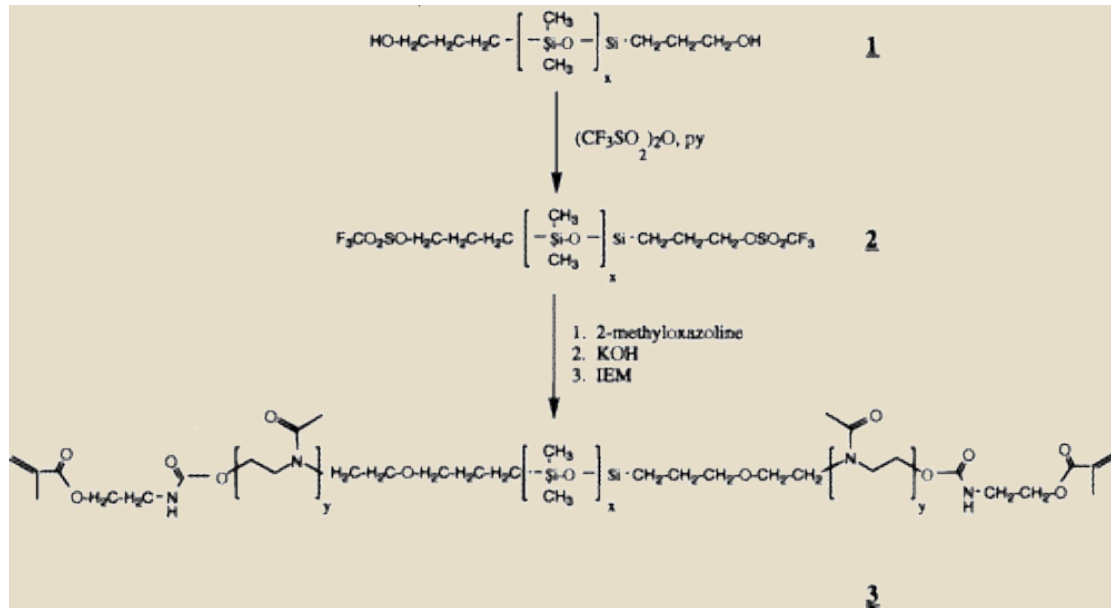
PMOXA, poly(2-methyloxazoline)



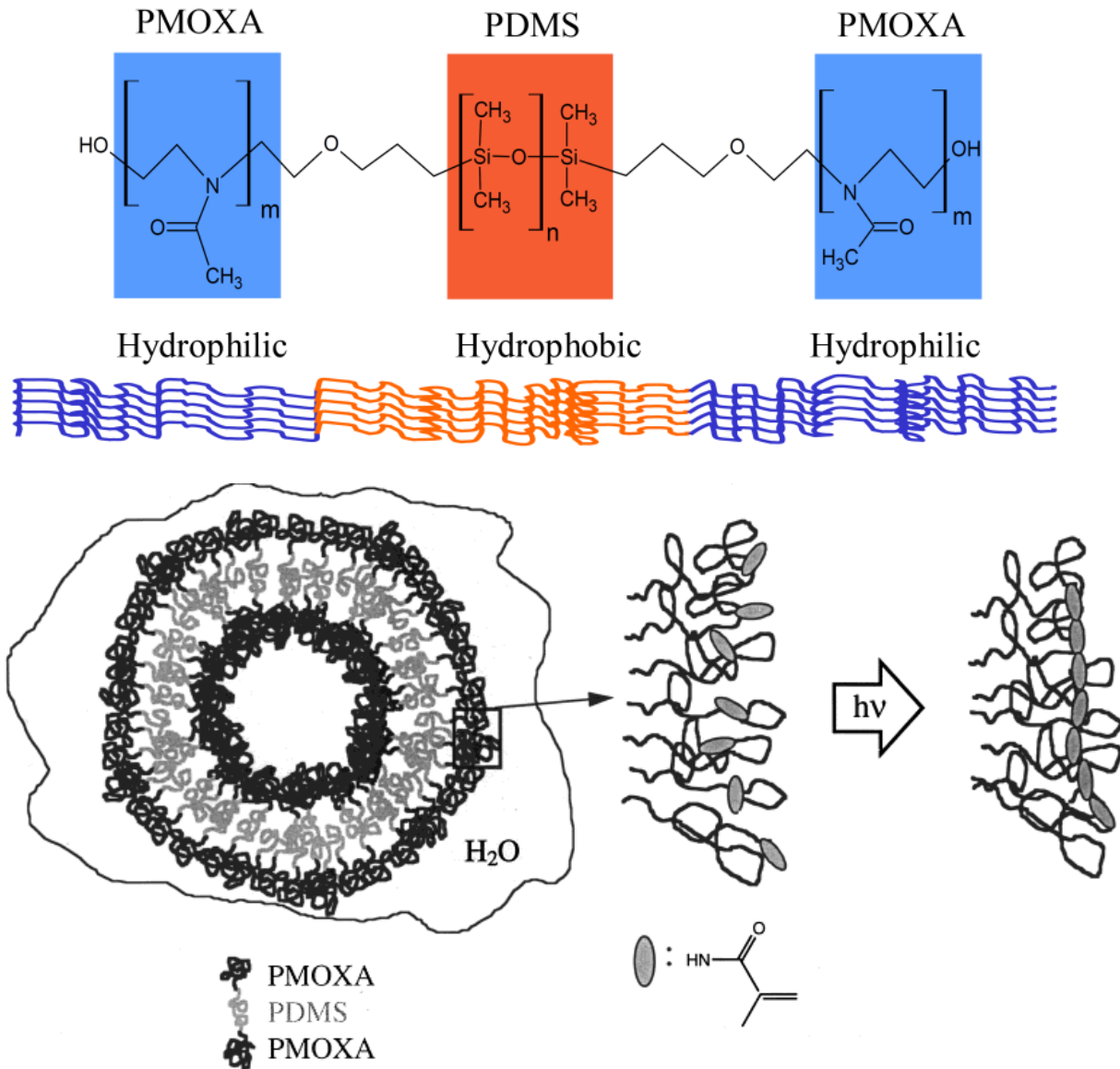
octyl-POE, octyl-polyoxyethylene



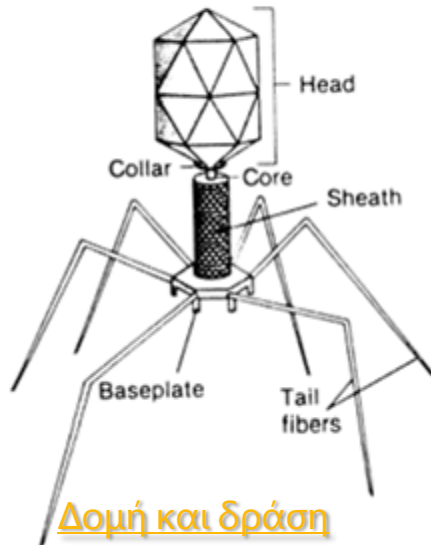
Σύνθεση



Idea – Use vesicle as a viral capsid!

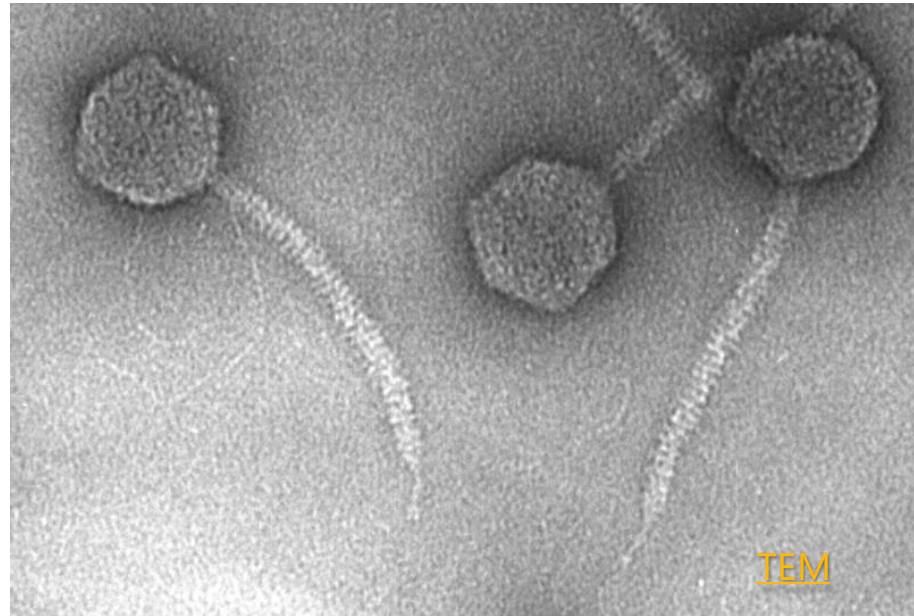
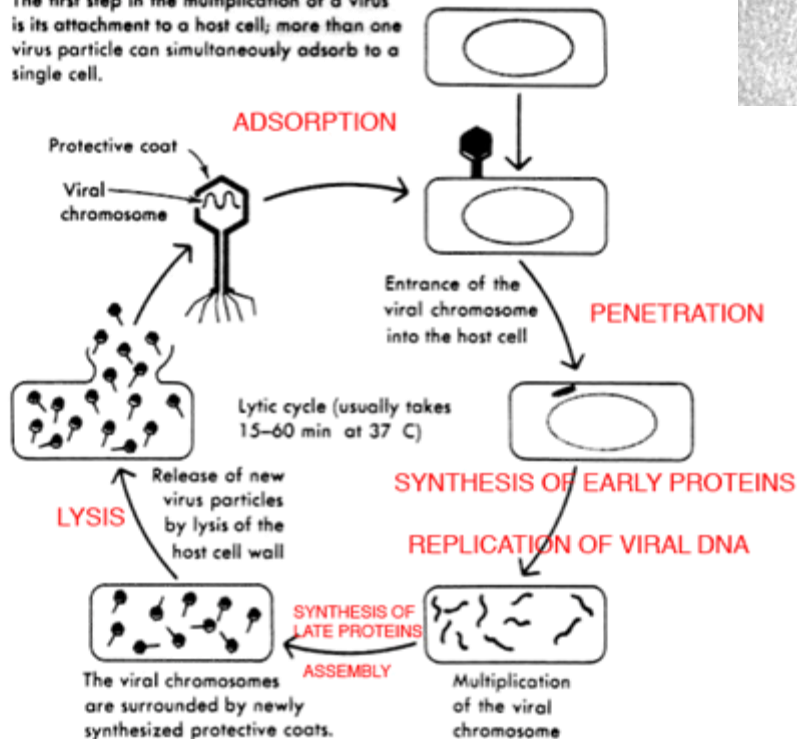


λ-βακτηριοφάγος

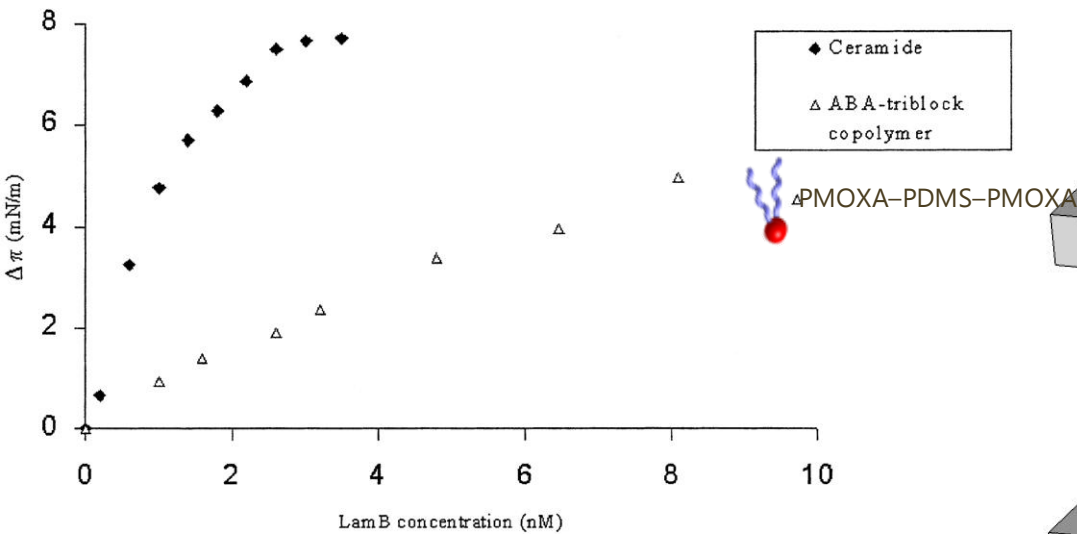


Δομή και δράση

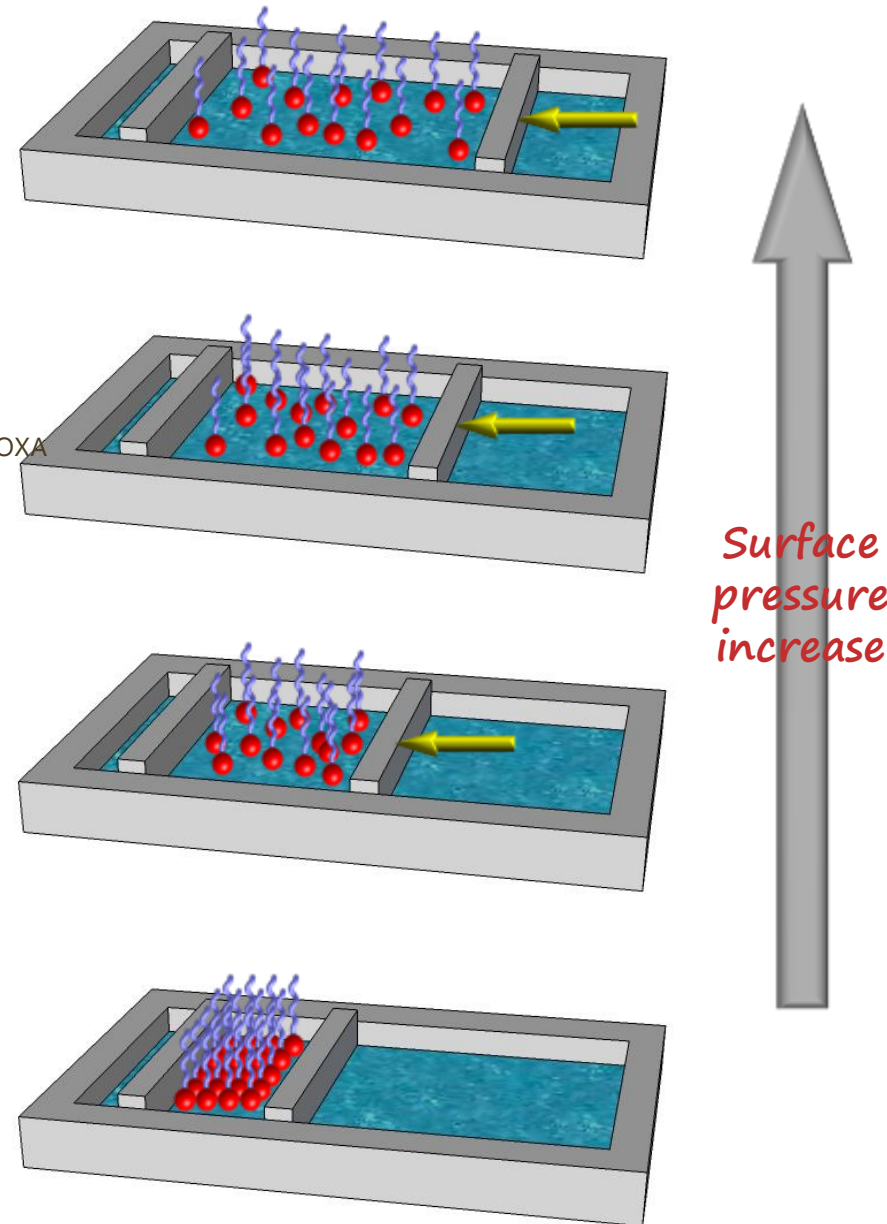
The first step in the multiplication of a virus is its attachment to a host cell; more than one virus particle can simultaneously adsorb to a single cell.



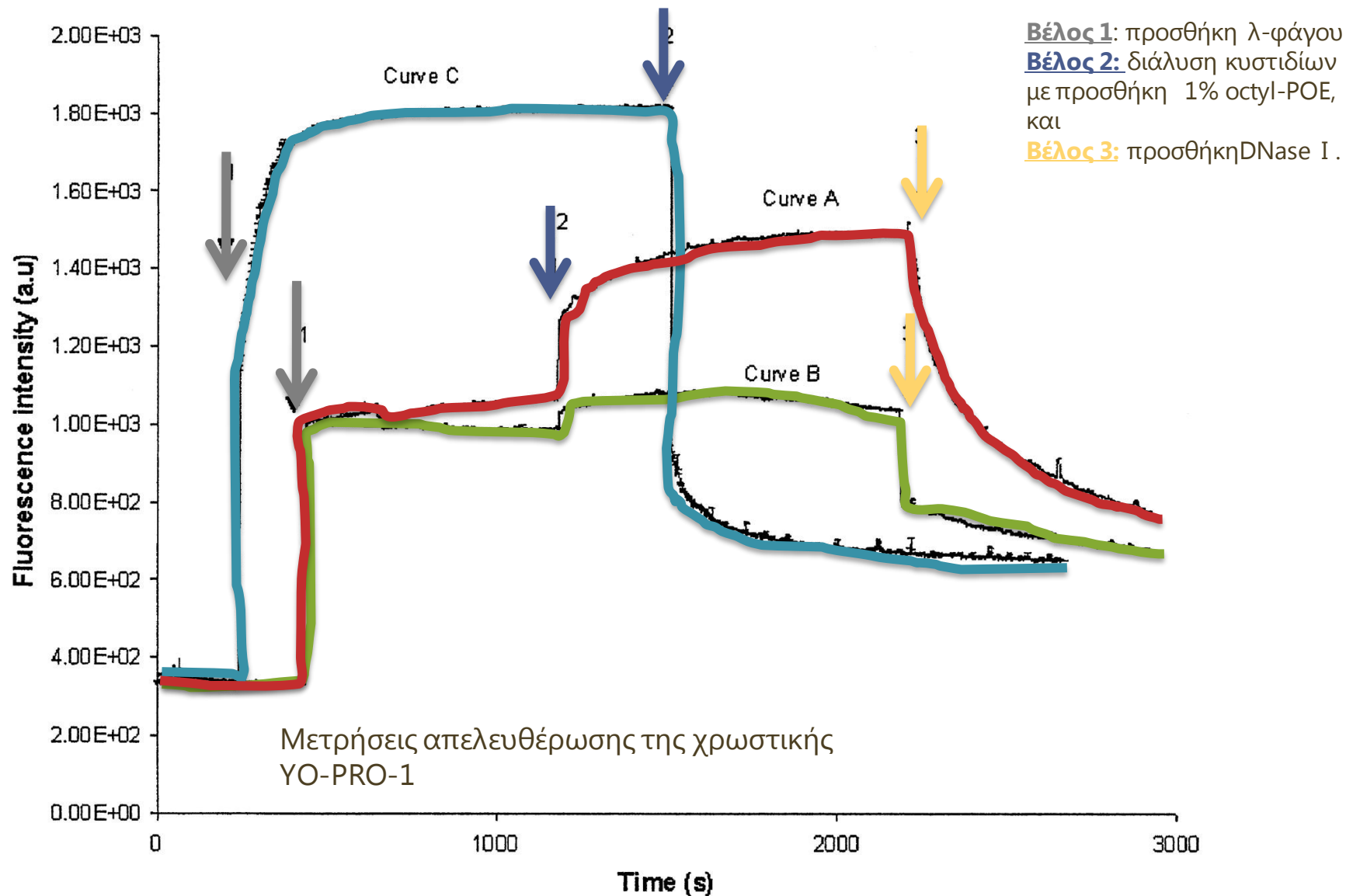
Ενσωμάτωση της πρωτεΐνης



Επίδραση προσθήκης πρωτεΐνης LamB σε μονοστιβάδα ceramide και του συμπολυμερούς PMOXA-PDMS-PMOXA. Αύξηση της πίεσης με την αύξηση της συγκέντρωσης της πρωτεΐνης.

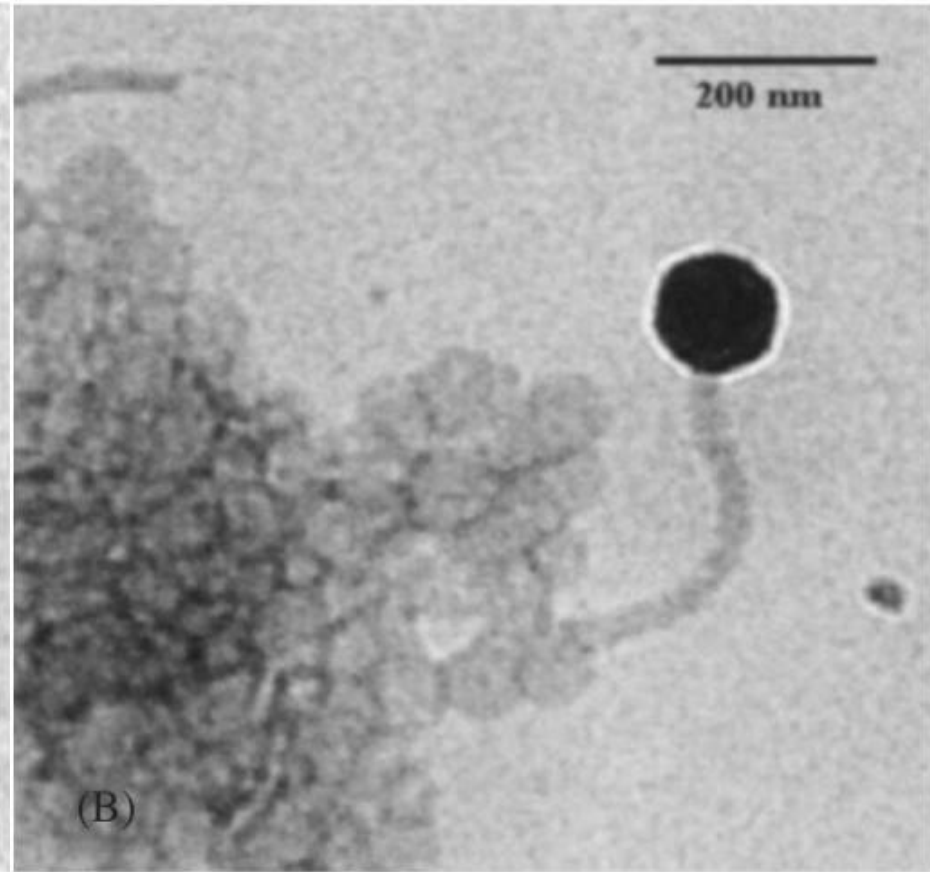
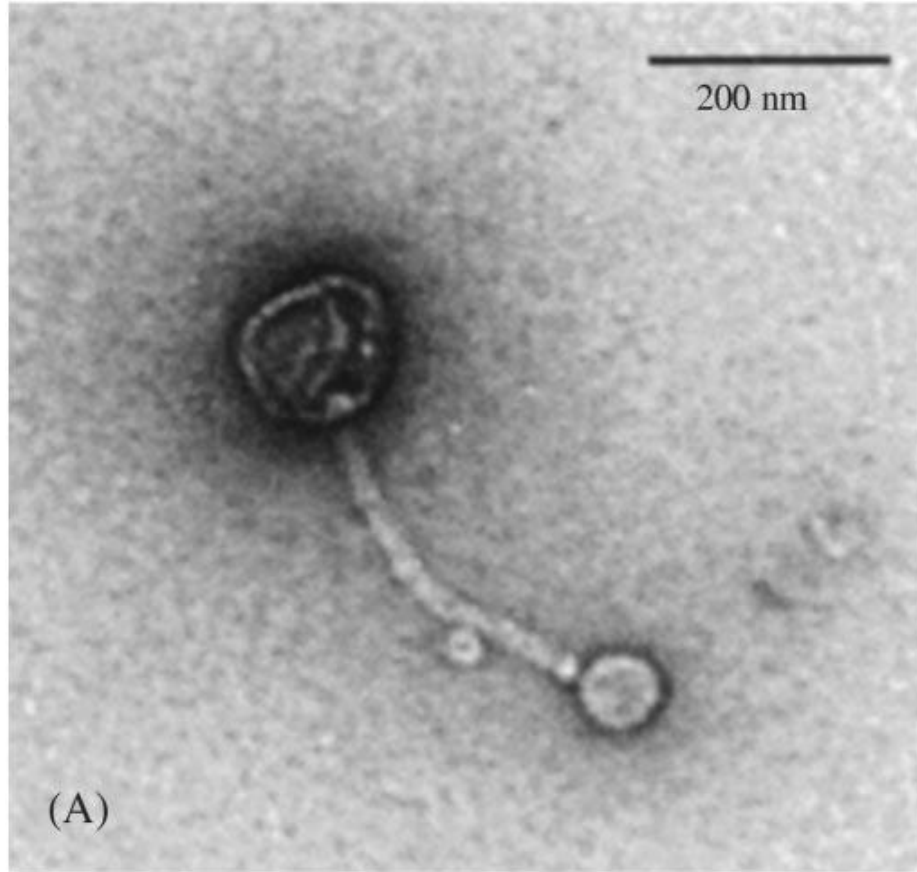


Προσβολή κυστιδίων από τον λ-φάγο

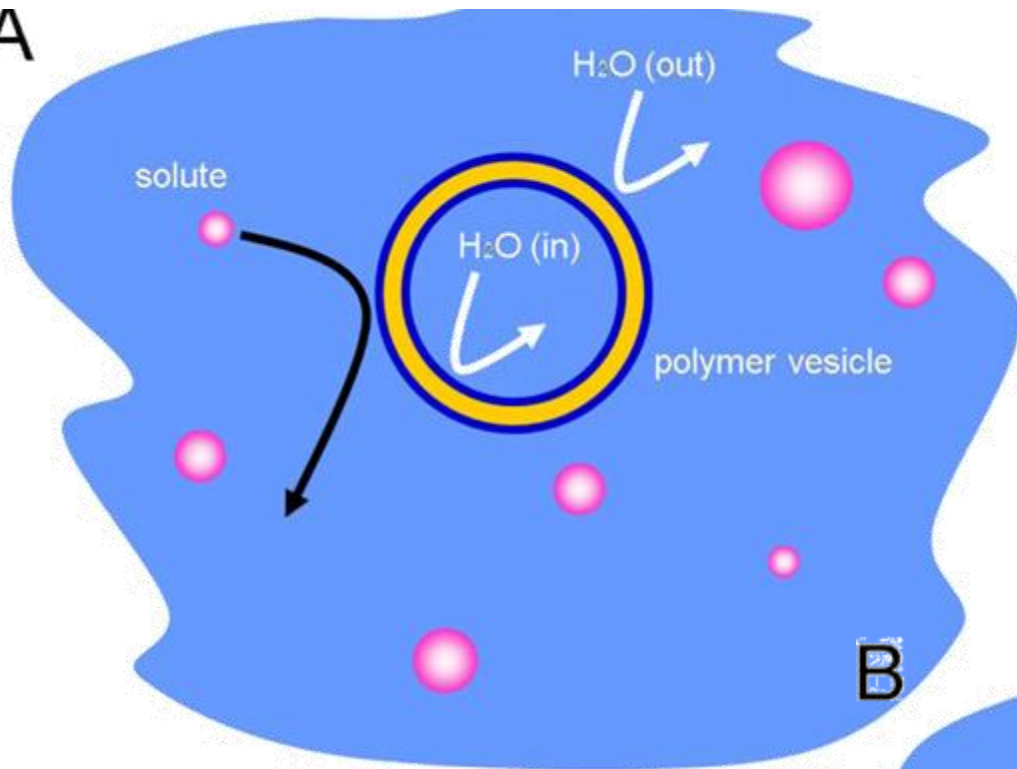


Καμπύλη A κυστίδια PMOXA-PDMS-PMOXA που περιέχουν LamB, **Καμπύλη B** λευκό πείραμα, κυστίδια χωρίς LamB, και **Καμπύλη C** λευκό πείραμα με την LamB σε διάλυμα (απουσία PMOXA-PDMS-PMOXA).

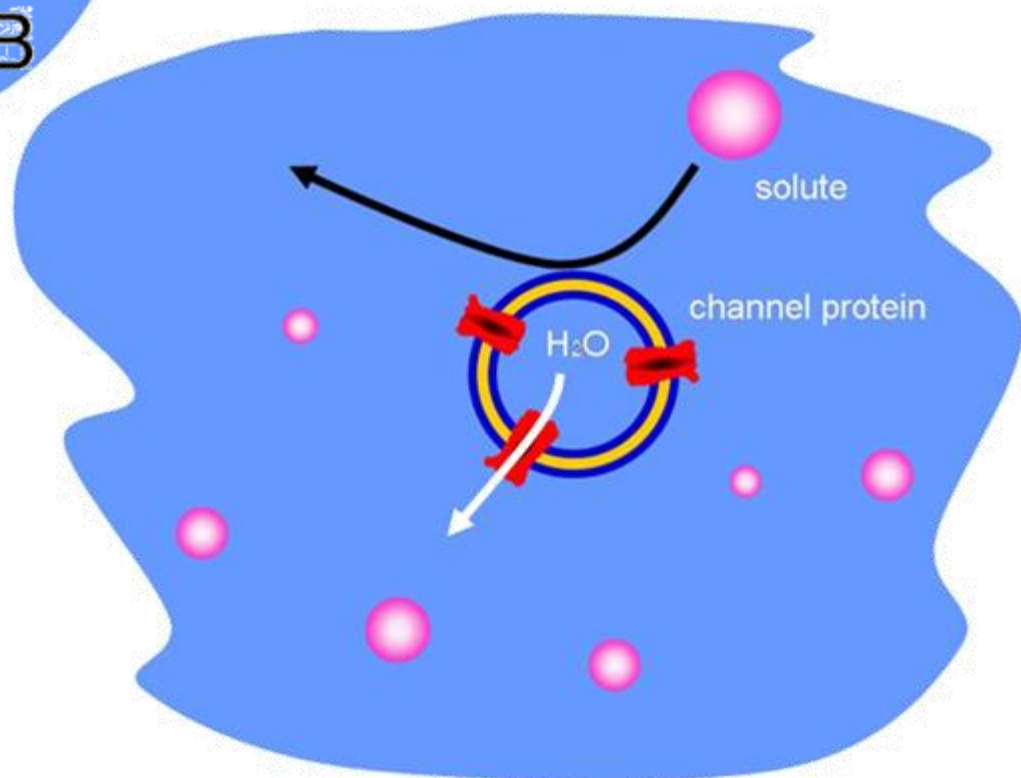
Επιβεβαίωση με μικροσκοπία TEM



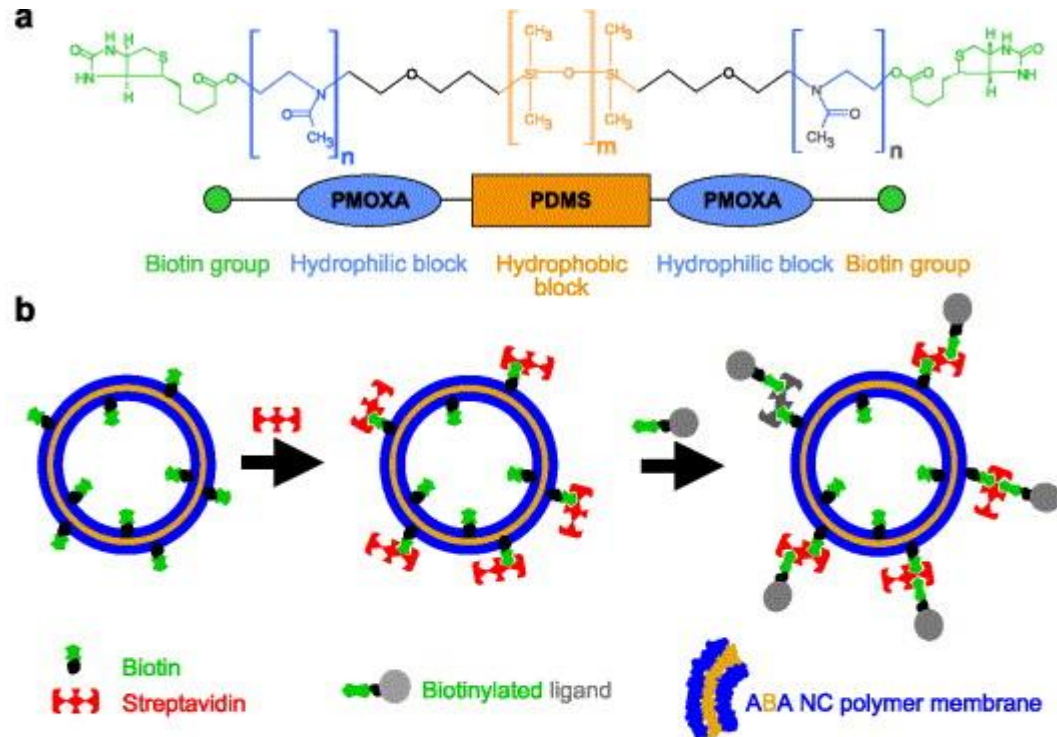
A



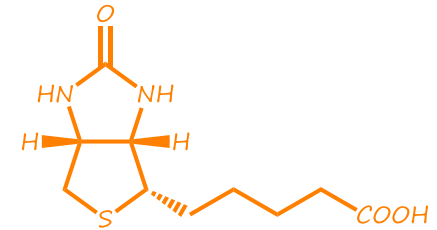
B



Προγραμματιζόμενοι νανομεταφορείς



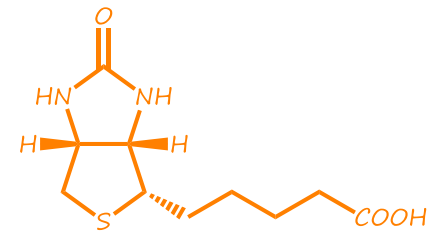
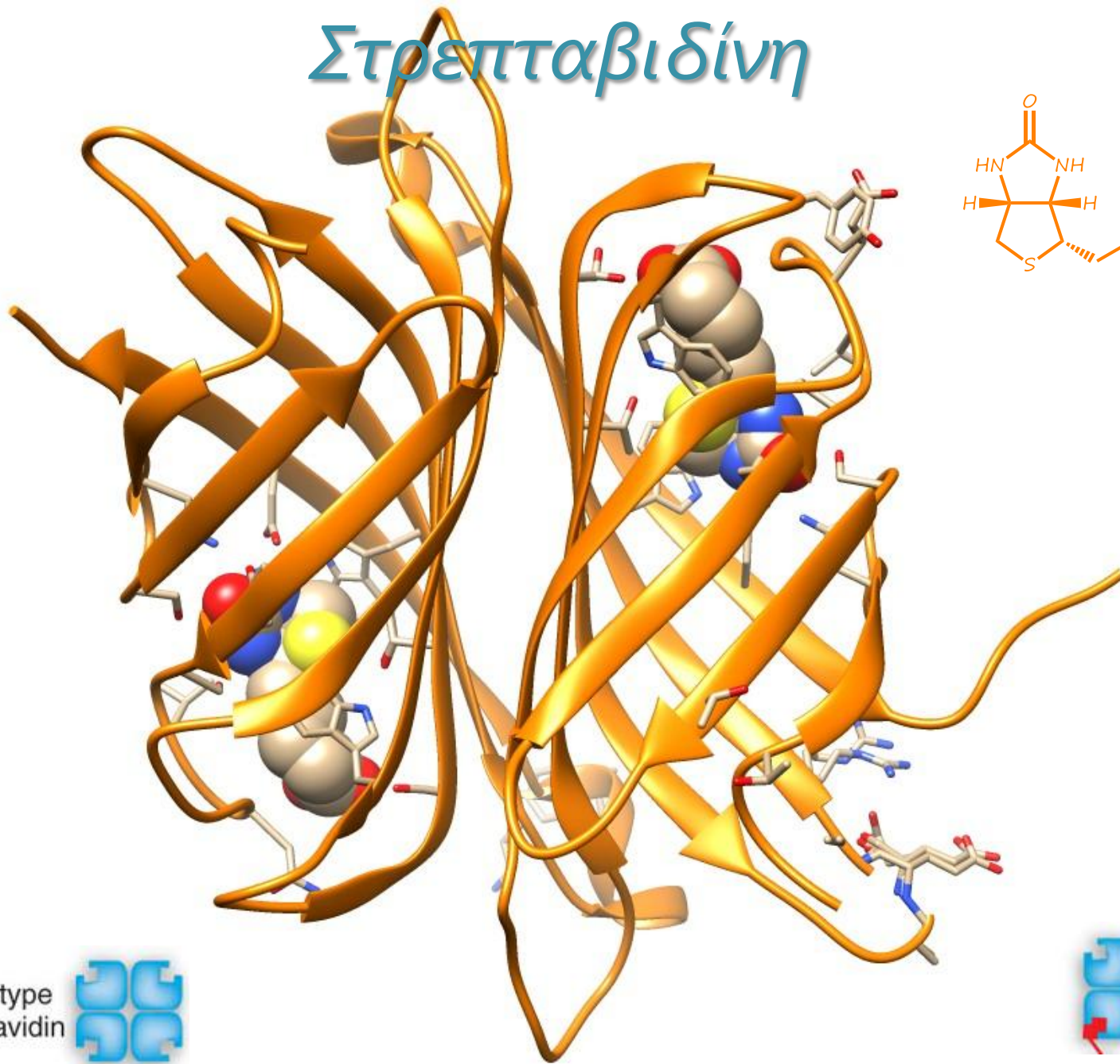
(a) Χημικός σχεδιασμός των πολυμερικών συστατικών.
Βιοτίνη:



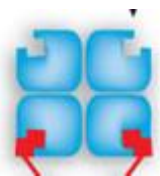
(b) Λειτουργικοποίηση της επιφάνειας του πολυμερικού κυστιδίου /νανομεταφορέα (NC) με στρεπταβιδίνη για την επίτευξη στόχευσης υποδοχέων.

(c) TEM και SEM μικρογραφήματα των νανομεταφορέων.

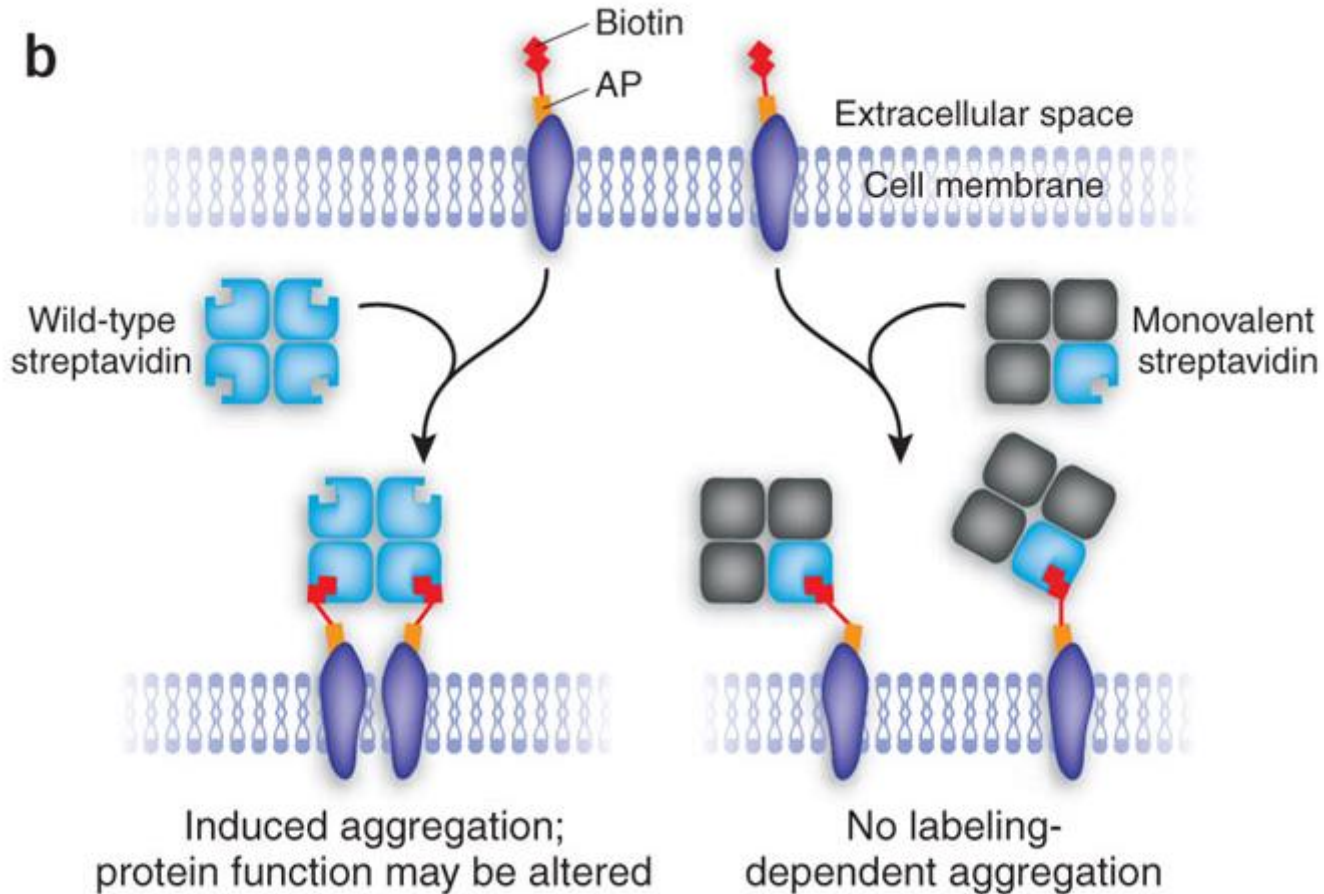
Στρεπταβιδίνη

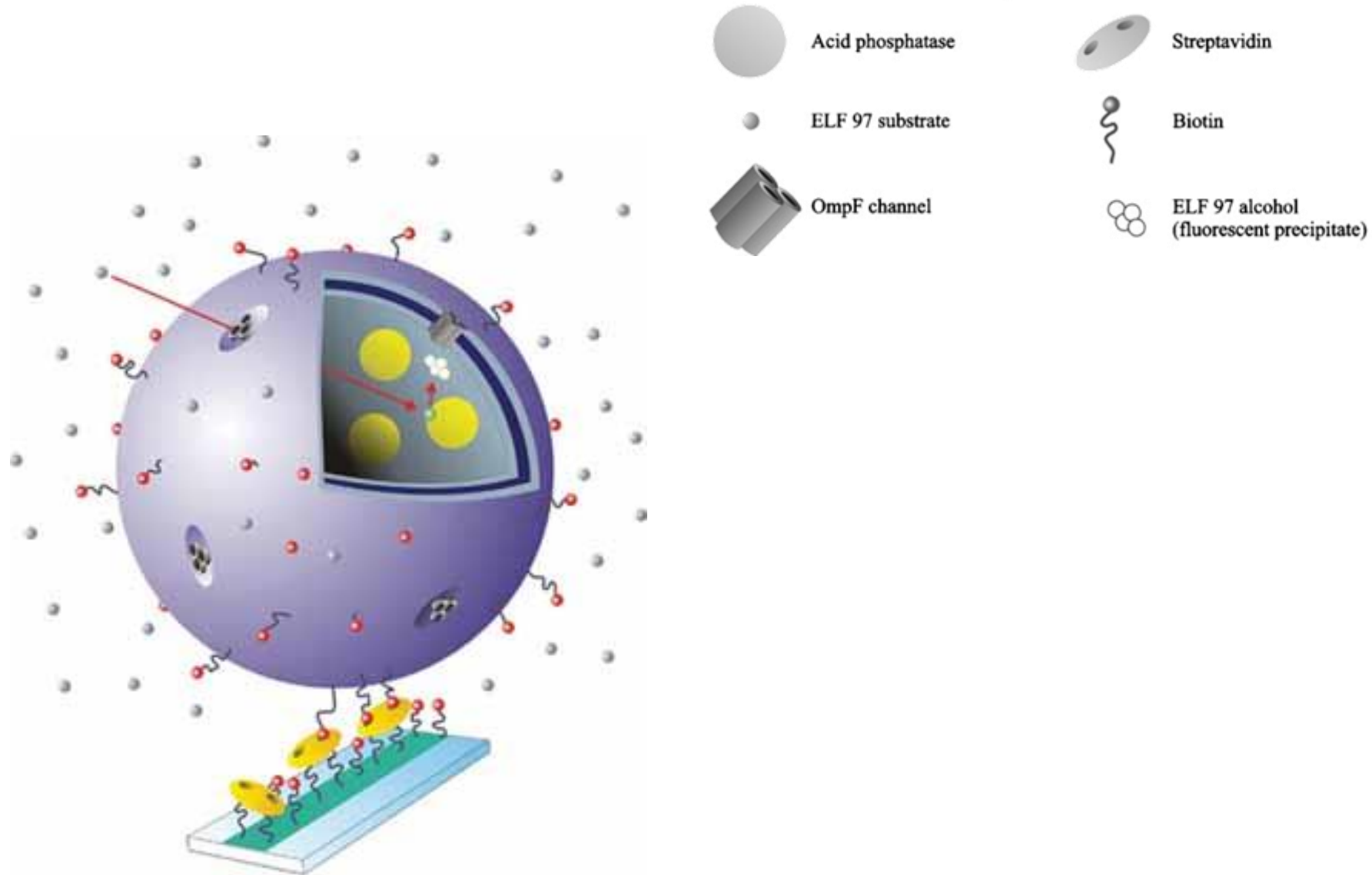


Wild-type
streptavidin



Στρεπταβιδίνη





a

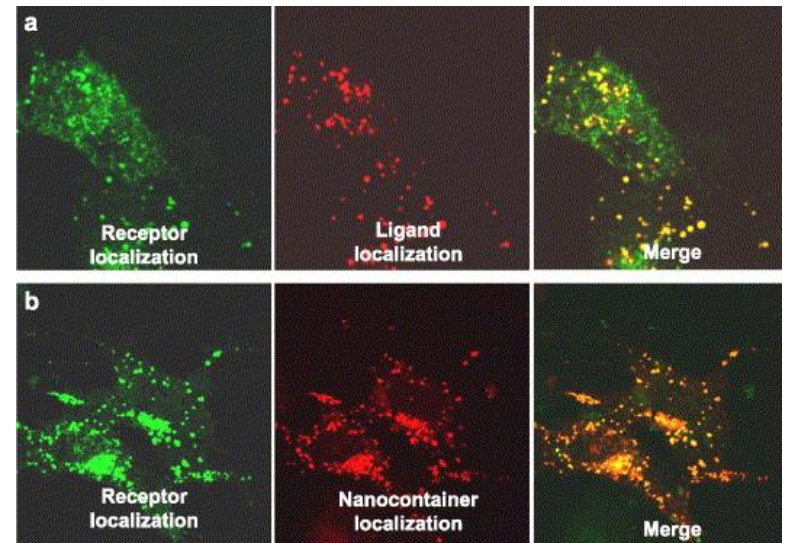
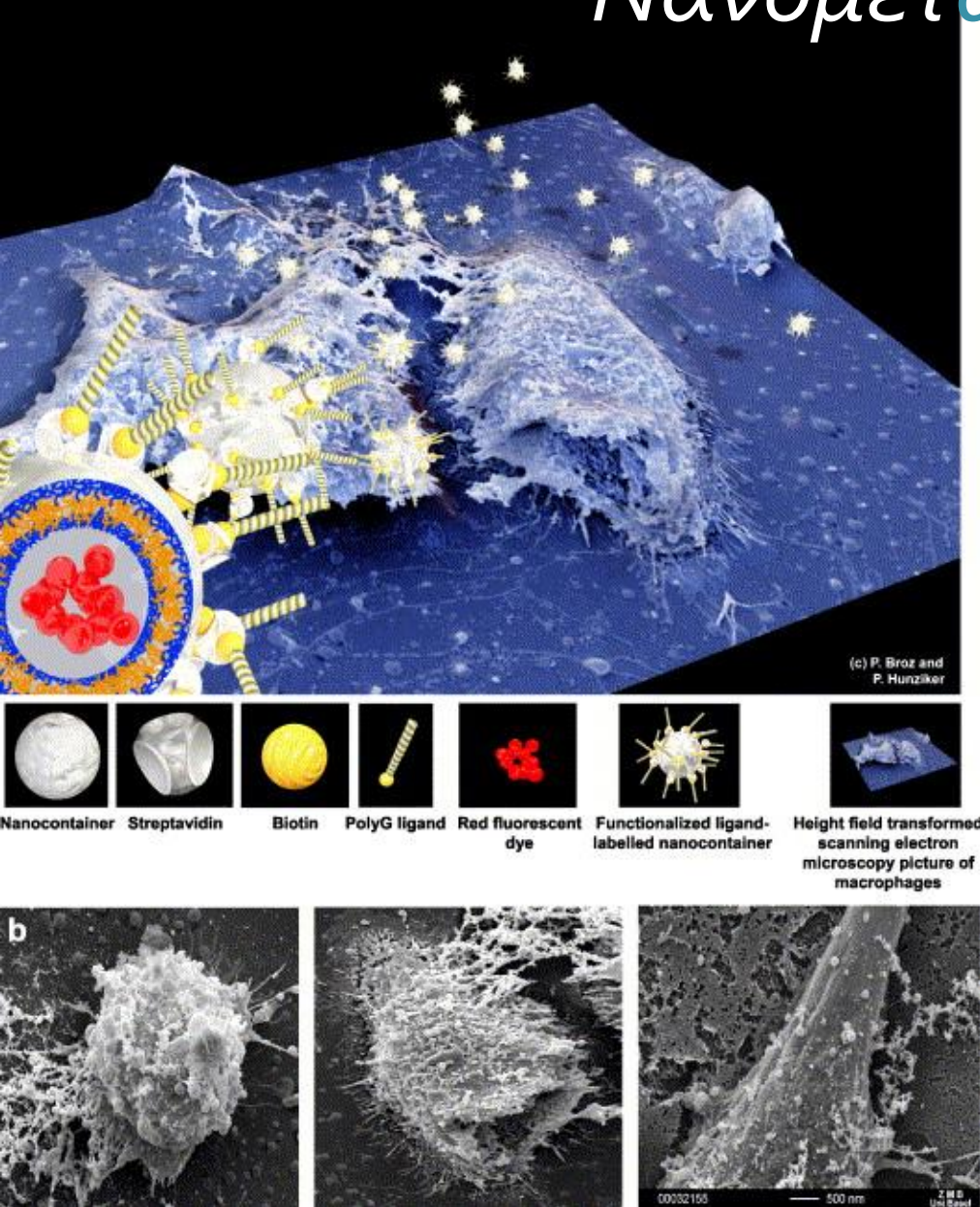
Νανομεταφορείς

Προσομοίωση νανομεταφορέων που μεταφέρουν το φορτίο τους στα κύτταρα-στόχους

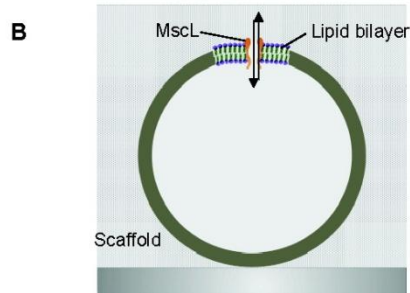
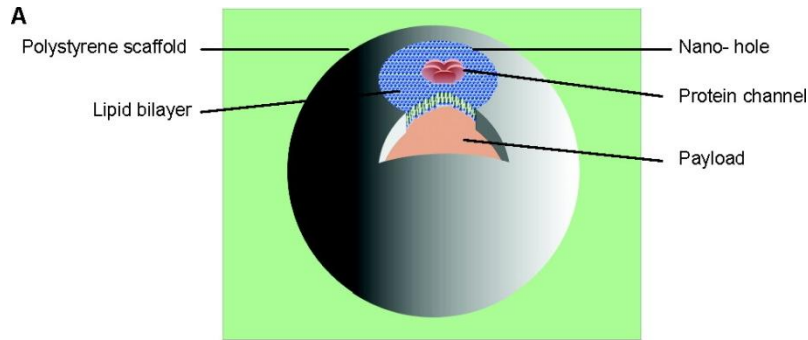
(a) Μοντέλο του νανομεταφορέα.

(b) SEM μικρογραφήματα που δείχνουν τις μορφολογικές αλλαγές στην επιφάνεια κυττάρων.

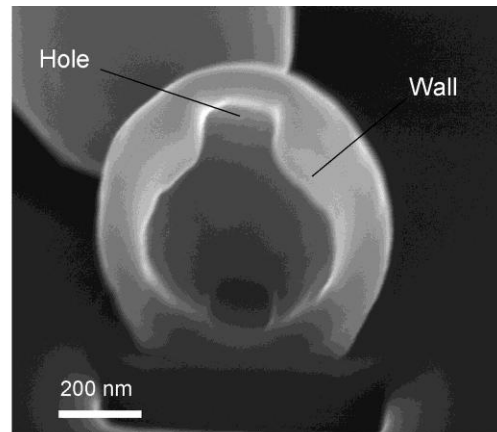
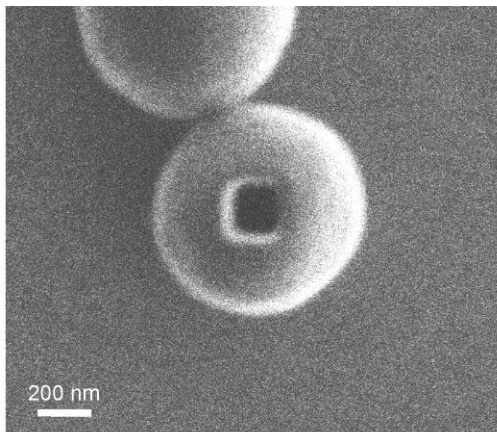
(c) Εικόνες από το συνεστιακό μικροσκόπιο.



Νανομεταφορείς λιπιδίων-πολυμερών με ελεγχόμενη διαπερατότητα



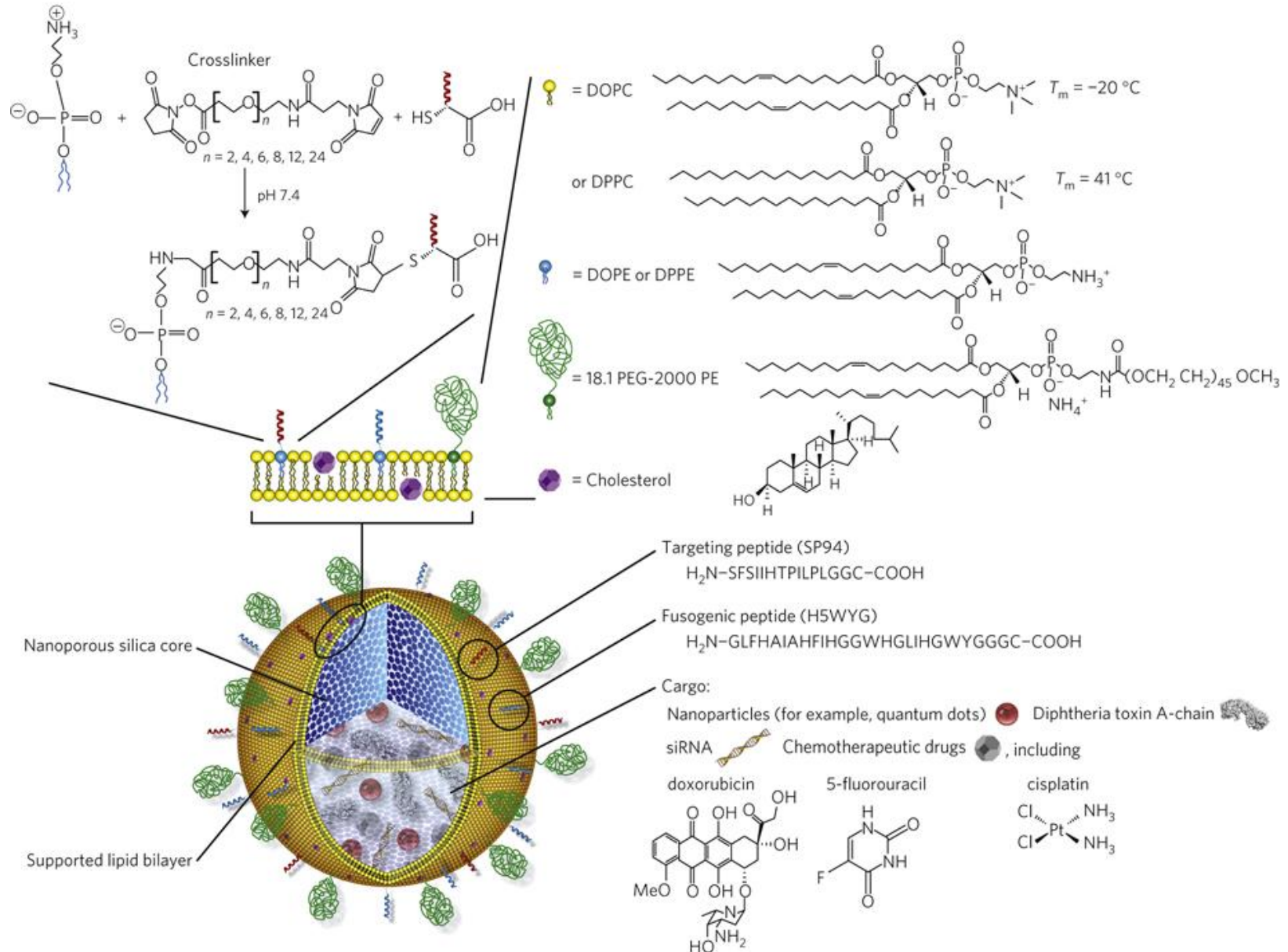
- (A) Σχηματική αναπαράσταση των υβριδικών nanoμεταφορέων που αποτελούνται από ένα αδιαπέραστο κοίλο πολυμερικό ικρίωμα με ένα μικρό άνοιγμα και το ωφέλιμο φορτίο παγιδευμένο μέσα στο ικρίωμα. Μια συνθετική μεμβράνη λιπιδίων που εμπεριέχει κανάλια MscL σφραγίζει το άνοιγμα.
- (B) Τομή του μοντέλου του nanoμεταφορέα. Τυπικές διαστάσεις $\sim 1 \mu\text{m}$ διάμετρος και $\sim 100 \text{ nm}$ πάχος μεμβράνης.
- (C) Μικρογραφήματα των ικριωμάτων.



A

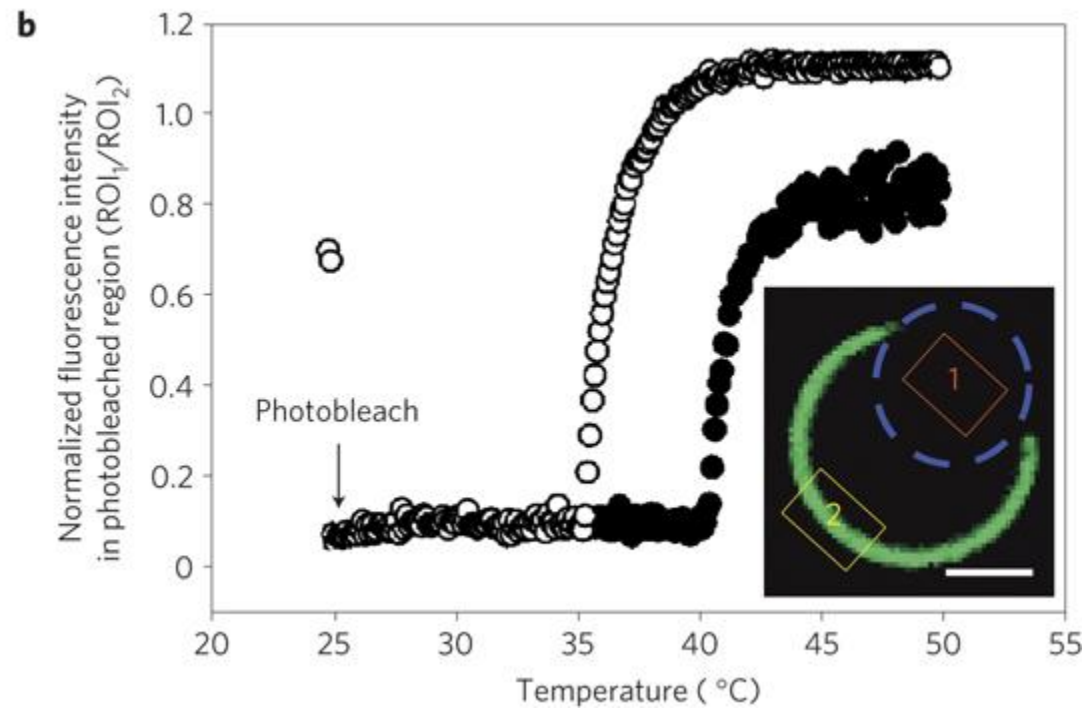
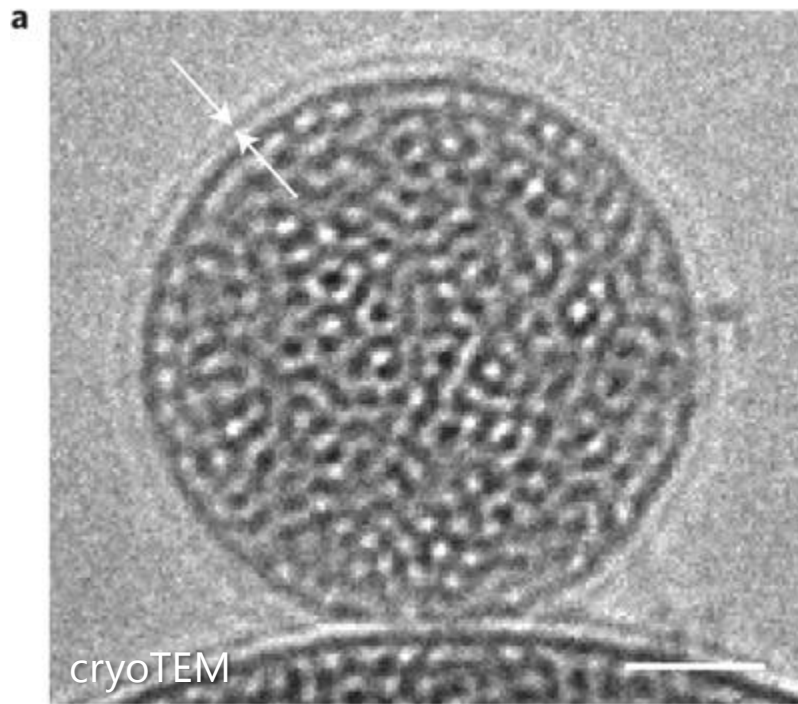
B

Στοχευμένη μεταφορά πολλαπλών φορτίων



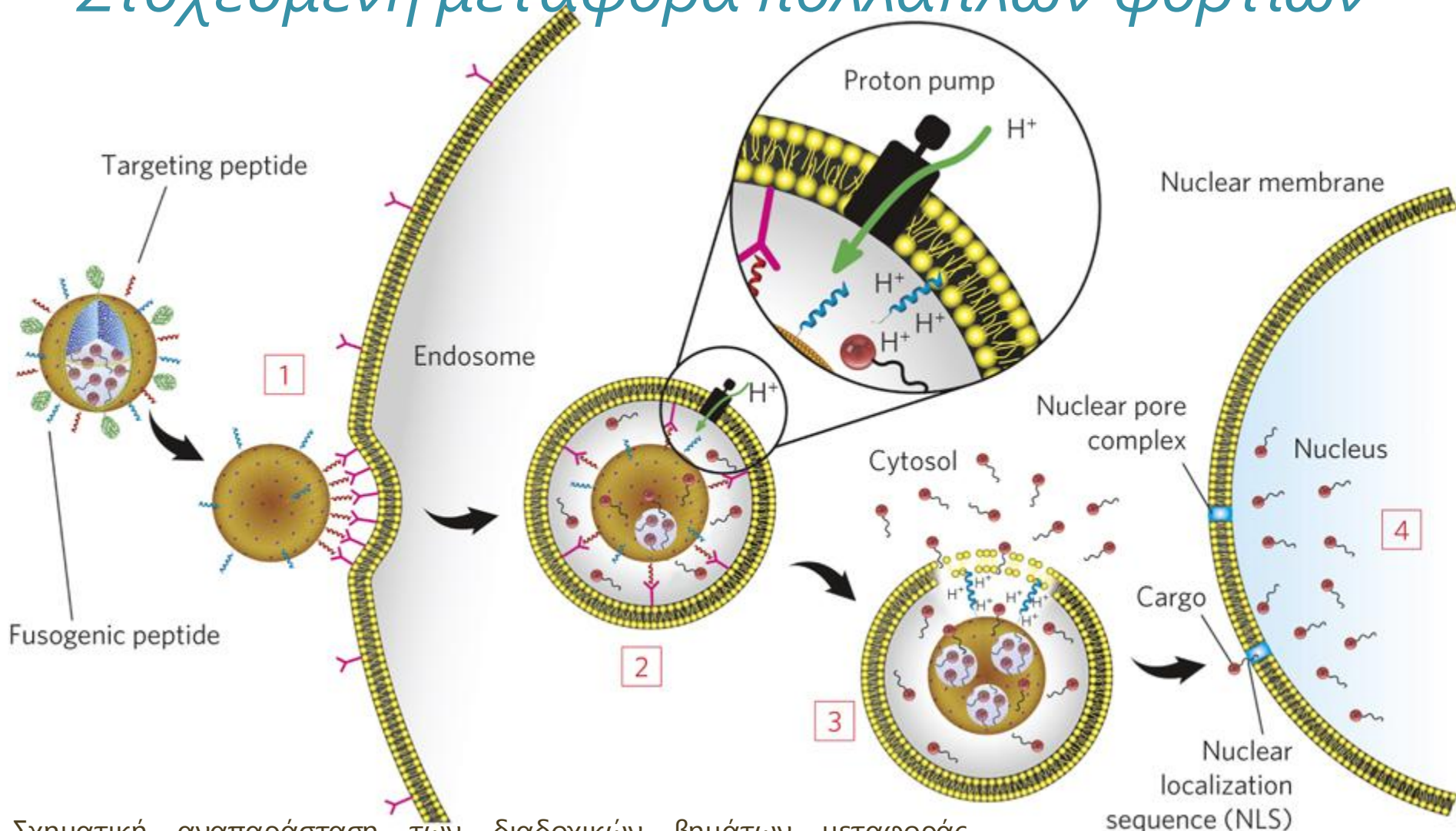
Brinker C. J. et al., [The targeted delivery of multicomponent cargos to cancer cells by nanoporous particle-supported lipid bilayers](#), *Nature Materials*, **2011**, 10, 389-397.

Στοχευμένη μεταφορά πολλαπλών φορτίων



Φυσικός και βιοφυσικός χαρακτηρισμός των μεταφορέων.

Στοχευμένη μεταφορά πολλαπλών φορτίων



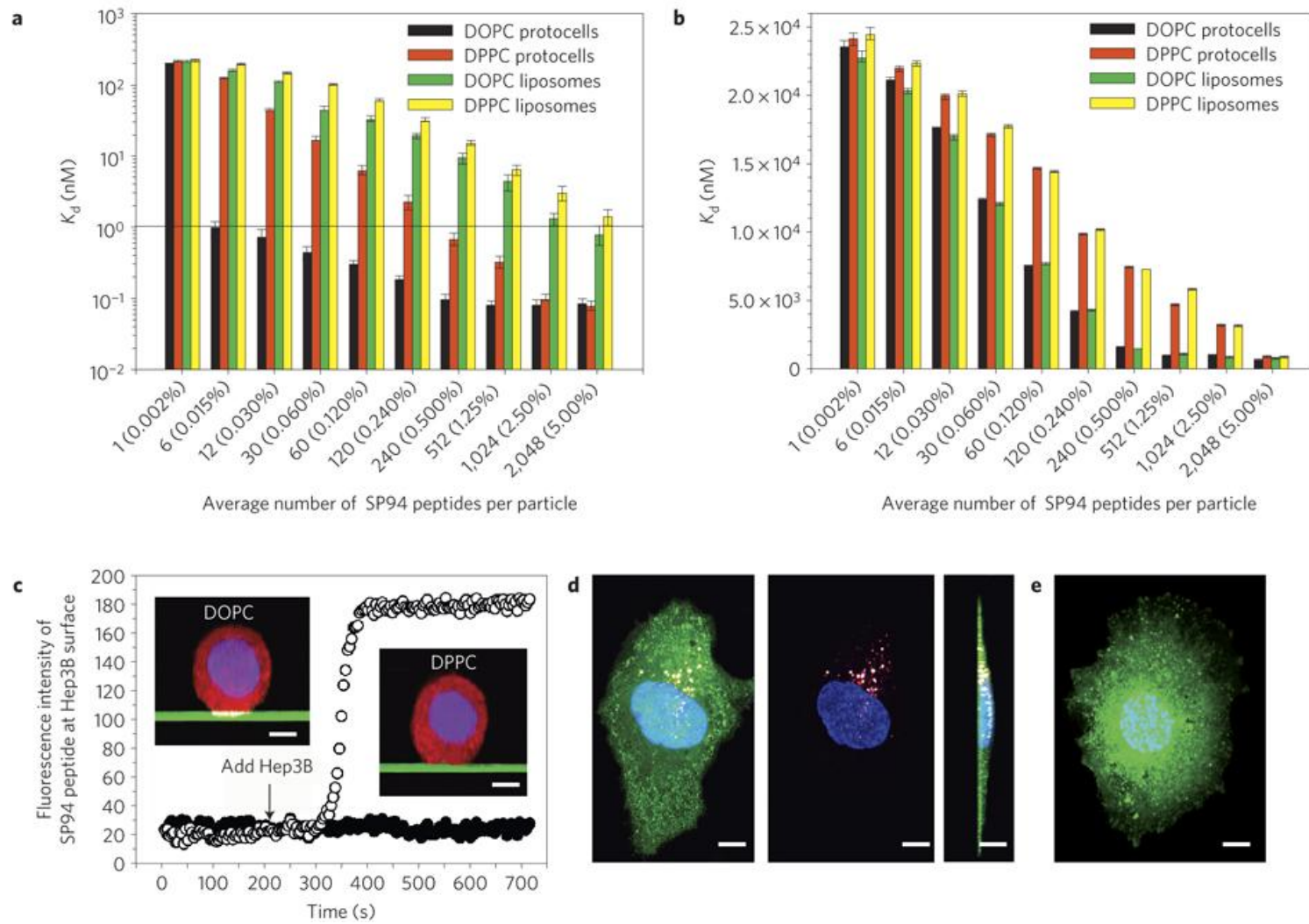
Σχηματική αναπαράσταση των διαδοχικών βημάτων μεταφοράς φορτίου από τους νανομεταφορείς (protocells):

1. πολλαπλή (πολυσθενής) δέσμευση, 2. ενθυλάκωση και μεταφορά στο εσωτερικό του κυττάρου, 3. απελευθέρωση φορτίου και 4. εντοπισμός φορτίου στον πυρήνα.

Brinker C. J. et al., [The targeted delivery of multicomponent cargoes to cancer cells by nanoporous particle-supported lipid bilayers](#), *Nature Materials*, **2011**, 10, 389-397.

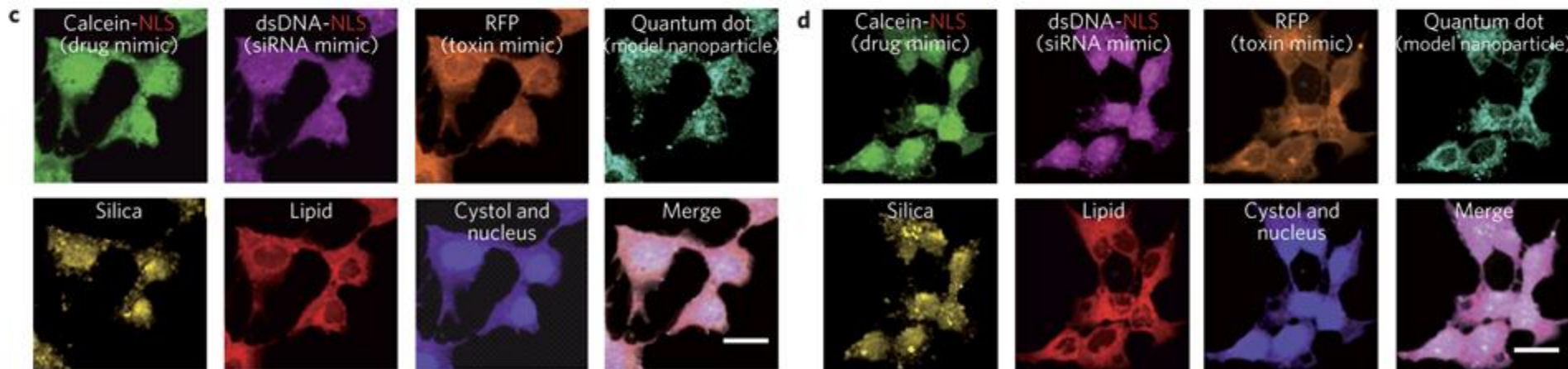
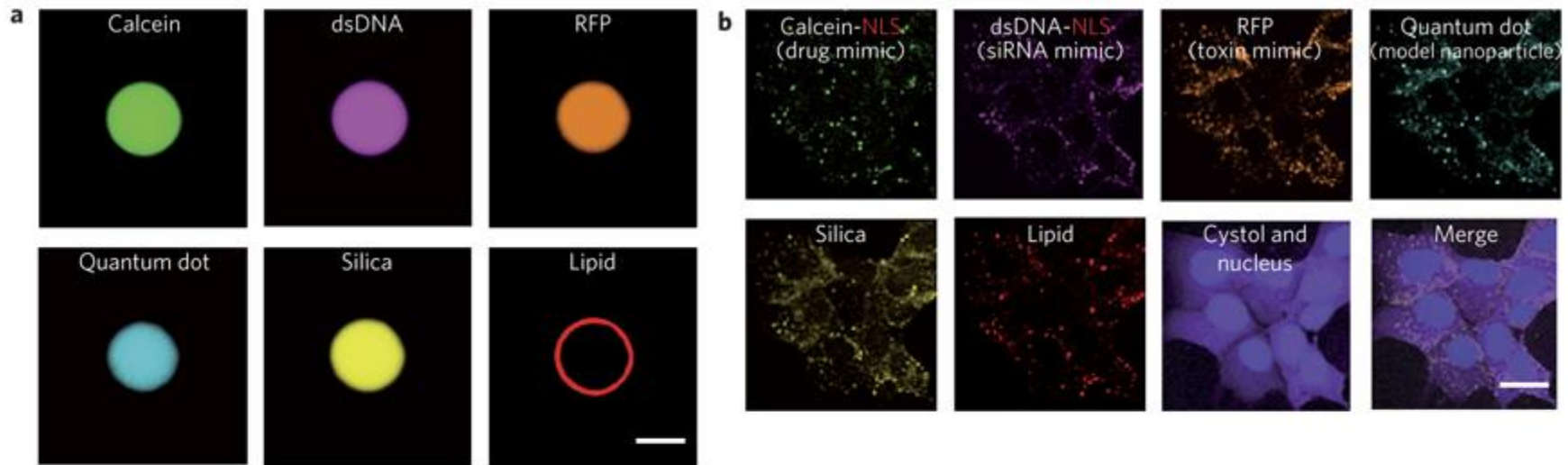
Στοχευμένη μεταφορά πολλαπλών φορτίων

Χαρακτηρισμός εκλεκτικής δέσμησης και ενσωμάτωσης των πρωτοκυττάρων.



Στοχευμένη μεταφορά πολλαπλών φορτίων

Χαρακτηρισμός στοχευμένης μεταφοράς φορτίου.



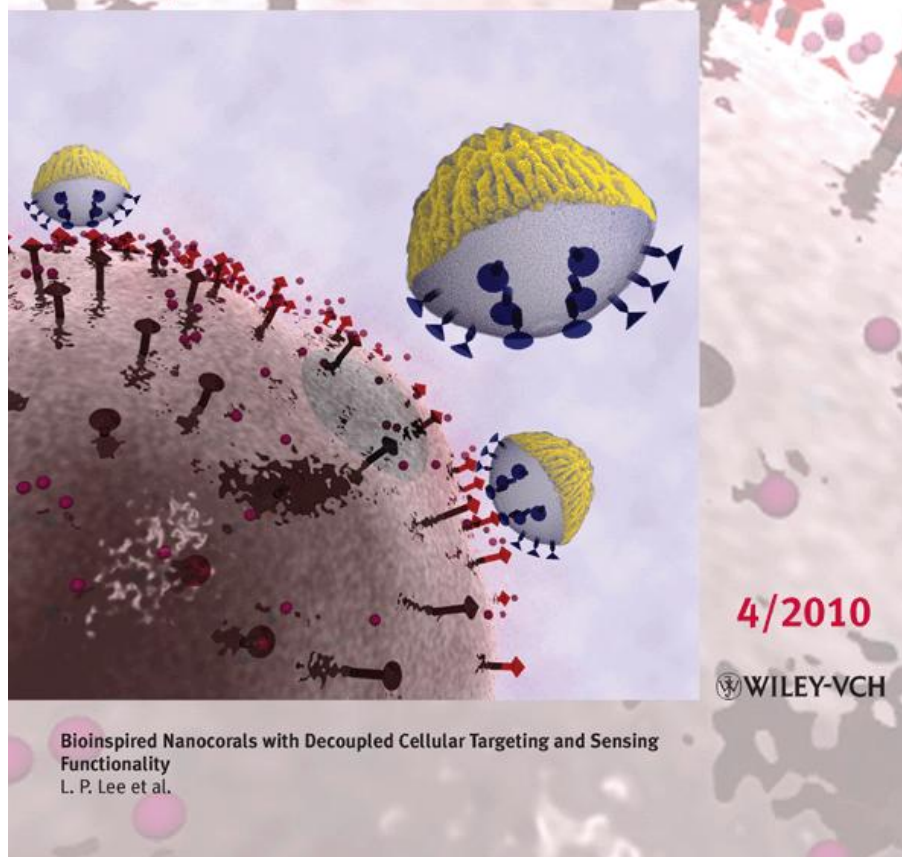
Volume 6 | No. 4 | February 22 2010

D15063

NANO MICRO

small

www.small-journal.com



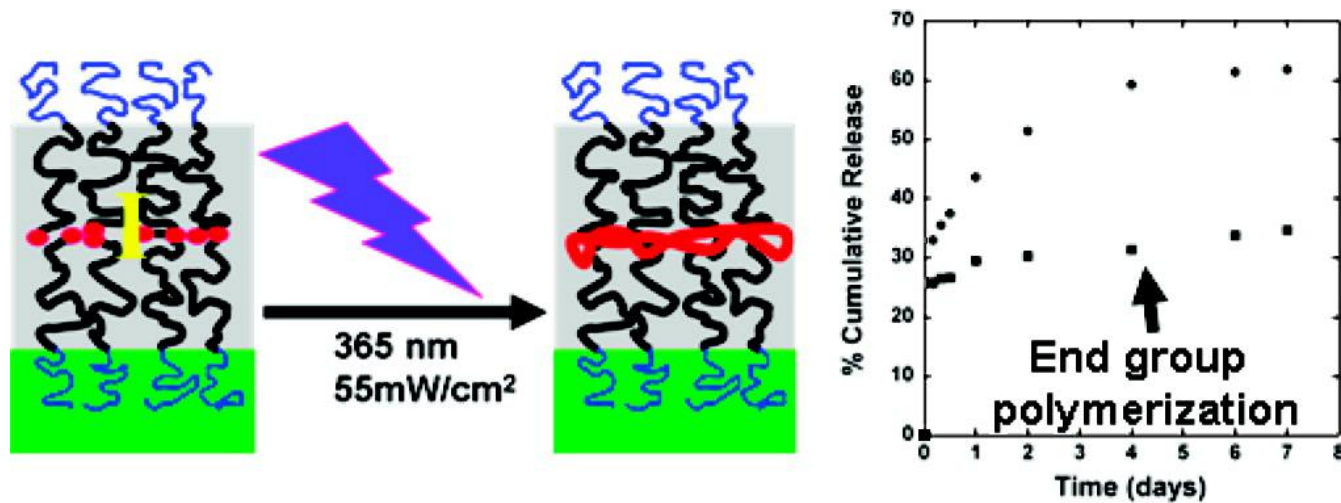
Bioinspired Nanocorals with Decoupled Cellular Targeting and Sensing Functionality
L. P. Lee et al.

4/2010

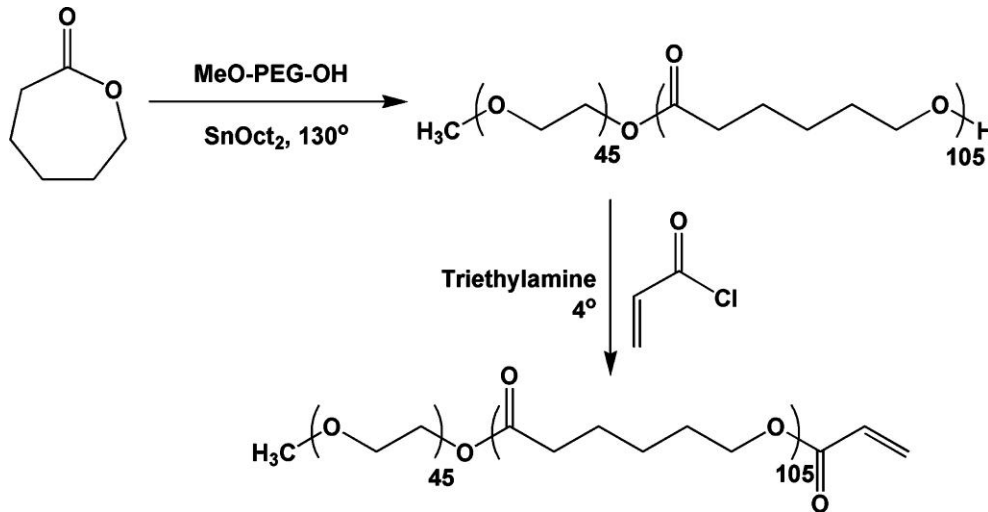
WILEY-VCH

Wu, L. Y., Ross, B. M., Hong, S. and Lee, L. P. [Bioinspired Nanocorals with Decoupled Cellular Targeting and Sensing Functionality](#). *Small*, 2010, 6, 503–507.

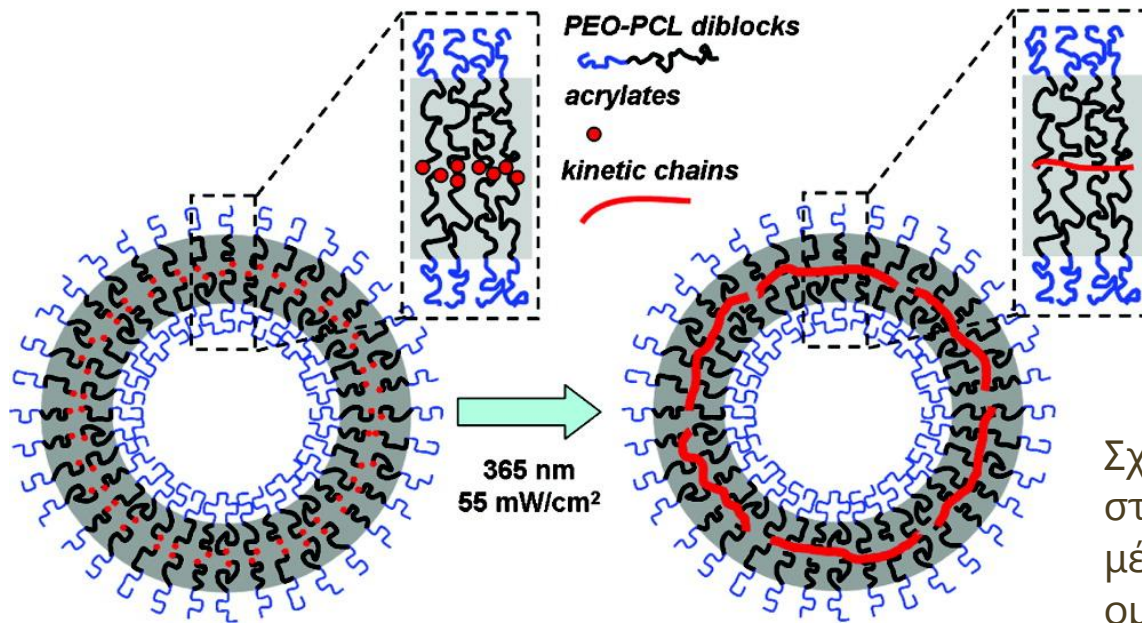
Βιοαποικοδομήσιμα πολυμεροσώματα / Σταθεροποίηση μεμβρανών



Βιοαποικοδομήσιμα πολυμεροσώματα / Σταθεροποίηση μεμβρανών

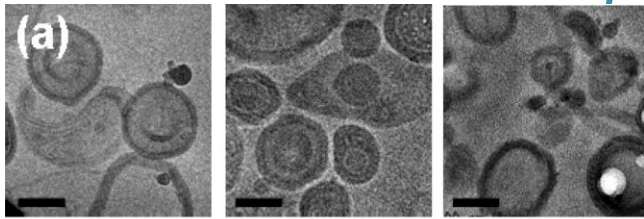


Σύνθεση συμπολυμερούς PCL-PEG με ακρυλική τελική ομάδα.



Σχηματική αναπαράσταση της σταθεροποίησης των μεμβρανών μέσω της τελικής λειτουργικής ομάδας

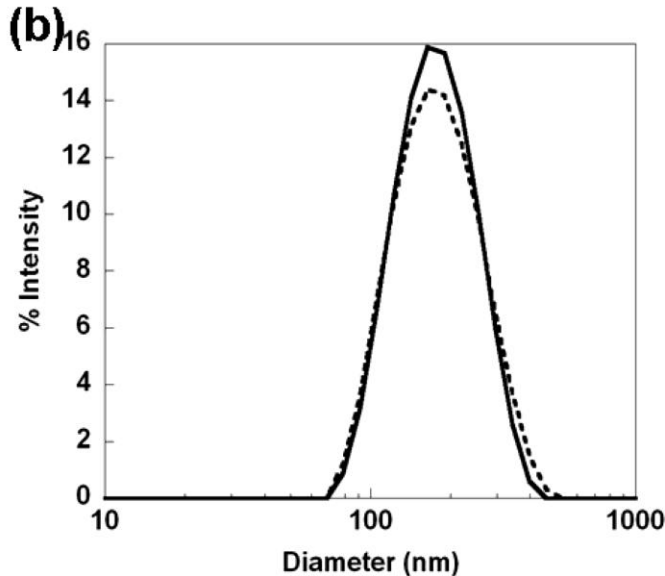
Βιοαποικοδομήσιμα πολυμεροσώματα / Σταθεροποίηση μεμβρανών



- (a) Μικρογραφήματα Cryo-TEM πολυμεροσωμάτων AcPCL-PEG απουσία φωτός ή εκκινητή (αριστερά), παρουσία εκκινητή (κέντρο) και παρουσία εκκινητή και μετά από έκθεση σε UV φως (δεξιά) ➡ Η μορφολογία των πολυμεροσωμάτων δεν επηρεάζεται από τον εκκινητή ή το φως.

Κλίμακα = 100 nm.

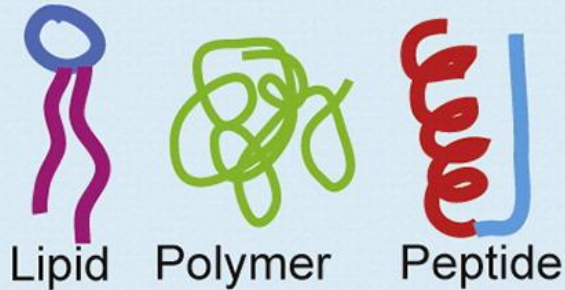
- (b) DLS πολυμεροσωμάτων που φέρουν φορτίου πριν και μετά την έκθεσή τους σε UV.



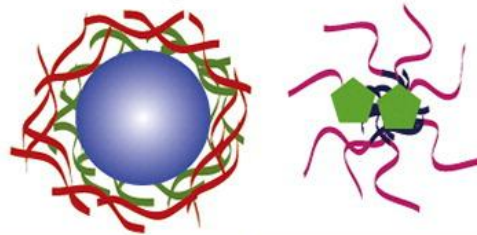
Παράρτημα: συστήματα μεταφοράς φαρμάκων

Συστήματα μεταφοράς φαρμάκων

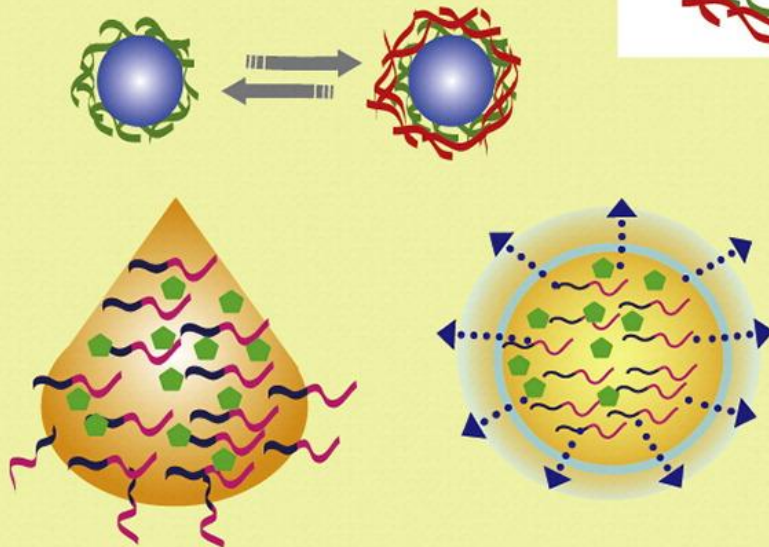
Advances in Materials Chemistry



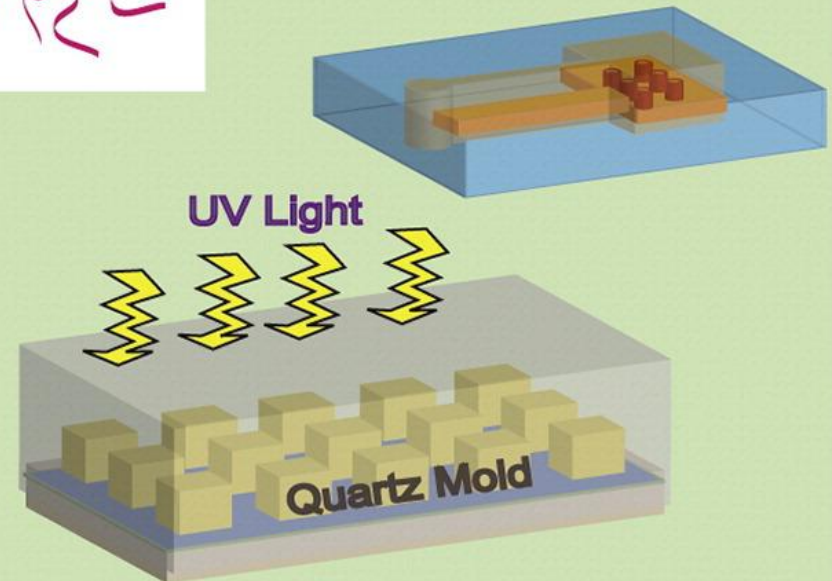
Drug Delivery Systems



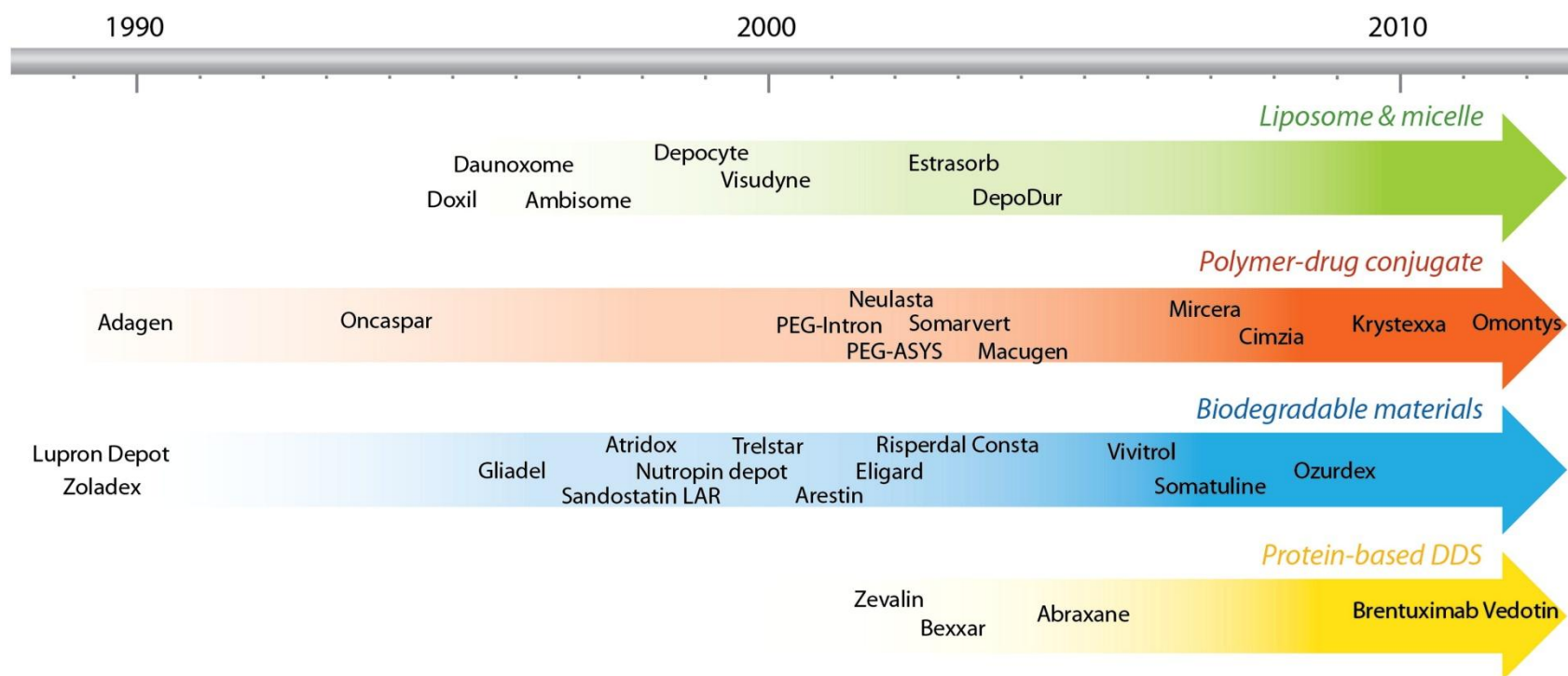
Bottom-up methods



Top-down methods



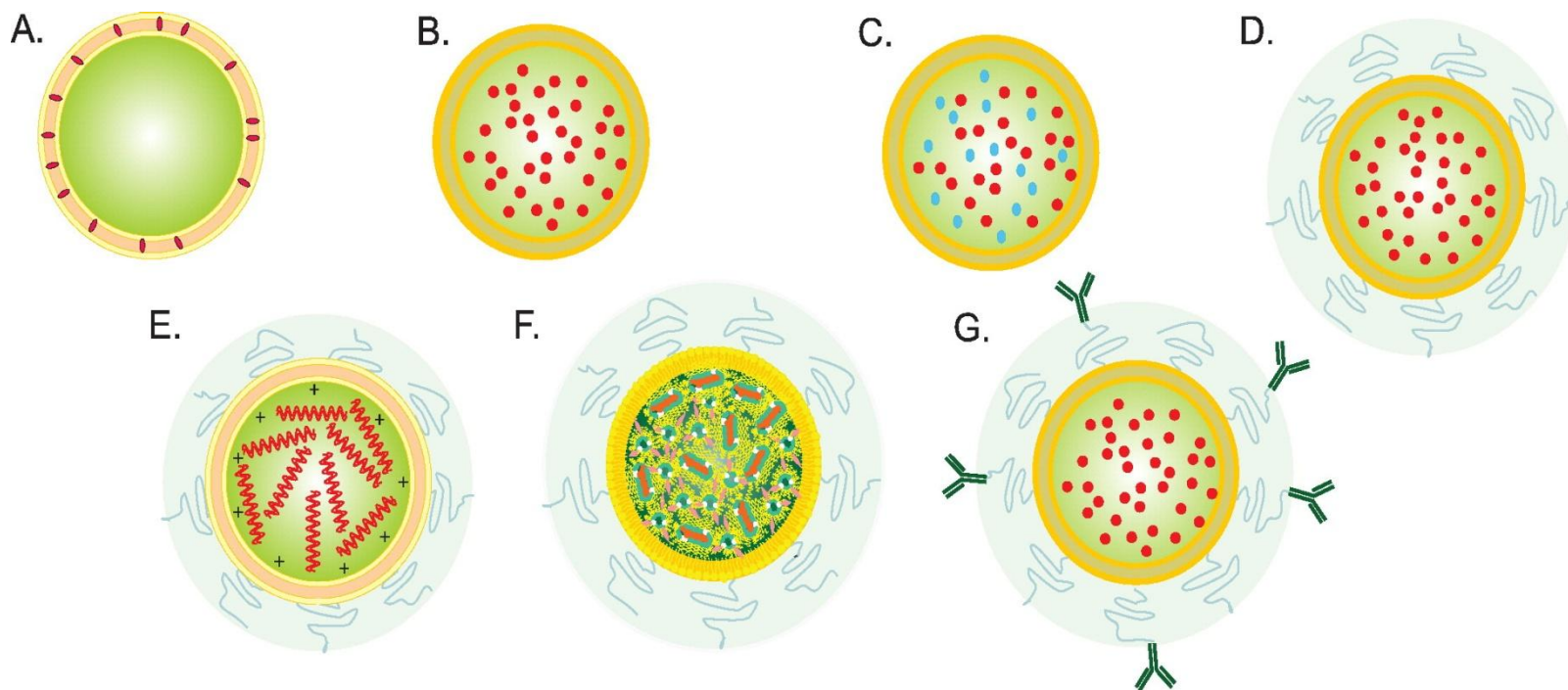
Εξέλιξη συστημάτων μεταφοράς φαρμάκων



Αναγνωρισμένα από τον FDA και εμπορικά διαθέσιμα παρασκευάσματα.

Για πληροφορίες: [Drugs@FDA](https://www.fda.gov/drugs/drugsatfda).

Μεταφορά φαρμάκων με λιποσώματα



Σχεδιασμός λιποσωμάτων για την επίτευξη επιθυμητών ιδιοτήτων όπως:

- A. Αποθήκευση και ελεγχόμενη αποδέσμευση του φαρμάκου,
- B. Αντιμετώπιση της ταχείας εκκαθάρισης από τον οργανισμό,
- Γ. Ενδοκυτταρική μεταφορά του φαρμάκου.

Ενδοκύτωση μέσω υποδοχέα (στόχευση μέσω ligand),

Ελεγχόμενη αποδέσμευση,

Μεταφορά νουκλεϊνικών οξέων/DNA,

Συνδυαστικές θεραπείες,

Πολυλειτουργικά σκευάσματα,

Κλινική ανάπτυξη.

Μεταφορά φαρμάκων με λιποσώματα

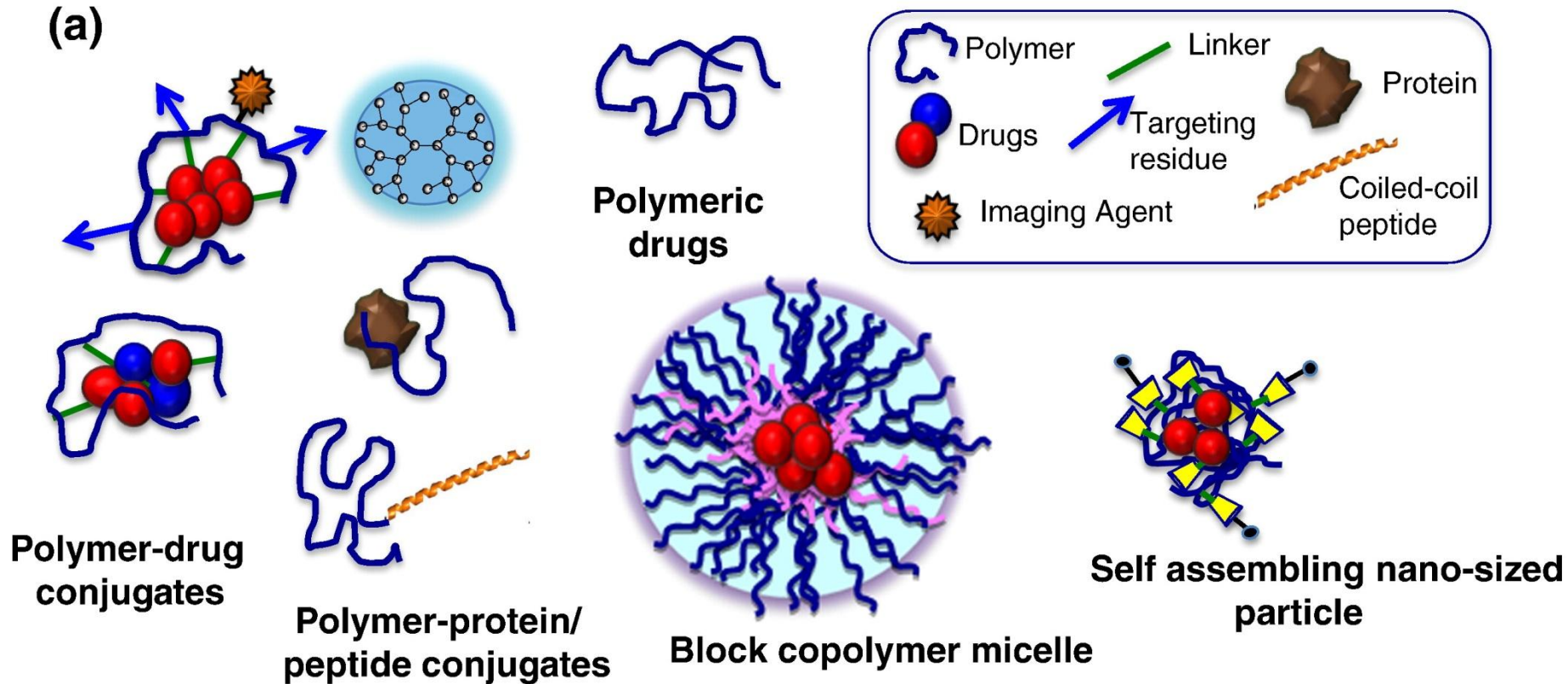
Product	Drug	Indications	Year approved
Approved products			
AmBisome (Gilead)	Amphotericin B	Fungal infections Leishmaniasis,	1990 (Europe), 1997 (USA), 2000
Doxil/Caelyx (Johnson & Johnson)	Doxorubicin	Kaposi's sarcoma	1995
		Ovarian cancer	1999
		Breast Cancer	2003
		Multiple myeloma + Velcade	(Europe, Canada) 2007
DaunoXome (Galen)	Daunorubicin	Kaposi's sarcoma	1996 (Europe), 1996 (USA)
Myocet (Cephalon)	Doxorubicin	Breast cancer + cyclophosphamide	2000 (Europe)
Amphotec (Intermune)	Amphotericin B	Invasive aspergillosis	1996
Abelcet (Enzon)	Amphotericin B	Aspergillosis	1995
Visudyne (QLT)	Verteporfin	Wet macular degeneration	2000 (USA), 2003 (Japan)
DepoDur (Pacira)	Morphine sulfate	Pain following surgery	2004
DepoCyt (Pacira)	Cytosine	Lymphomatous meningitis	1999
	Arabinoside	Neoplastic meningitis	
Diprivan (AstraZeneca)	Propofol	Anesthesia	1986
Estrasorb (King)	Estrogen	Menopausal therapy	2003
Lipo-Dox (Taiwan Liposome)	Doxorubicin	Kaposi's sarcoma, breast and ovarian cancer	2001 (Taiwan)
Marqibo (Talon)	Vincristine	Acute lymphoblastic leukemia	2012 (USA)
Exparel (Pacira)	Bupivacaine	Nerve block	Phase II

Μεταφορά φαρμάκων με λιποσώματα

Product	Drug	Indications	Year approved
Products in clinical trials			
SPI-077 (Alza)	Cis-platin	Solid tumors	Phase II (development terminated)
CPX-351 (Celator)	Cytarabine:daunorubicin	Acute myeloid leukemia	Phase II
CPX-1 (Celator)	Irinotecan HCl:floxuridine	Colorectal cancer	Phase II
MM-398 (Merrimack)	CPT-11	Gastric and pancreatic cancer	Phase II
		Glioma and colon cancer	Phase I
MM-302 (Merrimack)	ErbB2/ErbB3-targeted doxorubicin	ErbB2-positive breast cancer	Phase I
MBP-436 (Mebiopharm)	Transferrin-targeted oxaliplatin	Gastric cancer and gastro-esophageal junction	Phase II
Brakiva (Talon)	Topotecan	Relapsed solid tumors	Phase I
Alocrest (Talon)	Vinorelbine	Newly diagnosed or relapsed solid tumors	Phase I
Lipoplatin (Regulon)	cisplatin	Non-small cell lung cancer	Phase III
L-annamycin (Callisto)	Annamycin	Adult relapsed ALL	Phase I
		Pediatric relapsed ALL and acute myelogenous leukemia	Phase I
		Doxorubicin-resistant breast cancer	Phase II (development terminated)
ThermoDox (Celsion)	Thermosensitive doxorubicin	Primary hepatocellular carcinoma	Phase III
		Refractory chest wall breast cancer	Phase II
		Colorectal liver metastases	Phase II
Endo-Tag-1 (Medigene)	Cationic liposomal paclitaxel	Pancreatic cancer	Phase II
		Triple negative breast cancer	Phase II
ALN-TTR ALN-PCS ALN-VSP (Alnylam)	siRNA targeting transthyretin (TTR)	TTR amyloidosis	Phase I
	siRNA targeting PCSK9 RNAi	Hypercholesterolemia	Phase I
	targeting liver cancer	Liver cancer and liver metastases	Phase I
TKM-PLK1 TKM-ApoB (Tekmira)	RNAi targeting polo-like kinase 1 (POLO) RNAi targeting apoB	Liver tumors	Phase I
		High levels of LDL cholesterol	Phase I
Stimuvax (Oncothyreon/Merck)	Anti-MUC1 cancer vaccine	Non-small cell lung cancer	Phase III
Exparel (Pacira)	Bupivacaine	Nerve block	Phase II

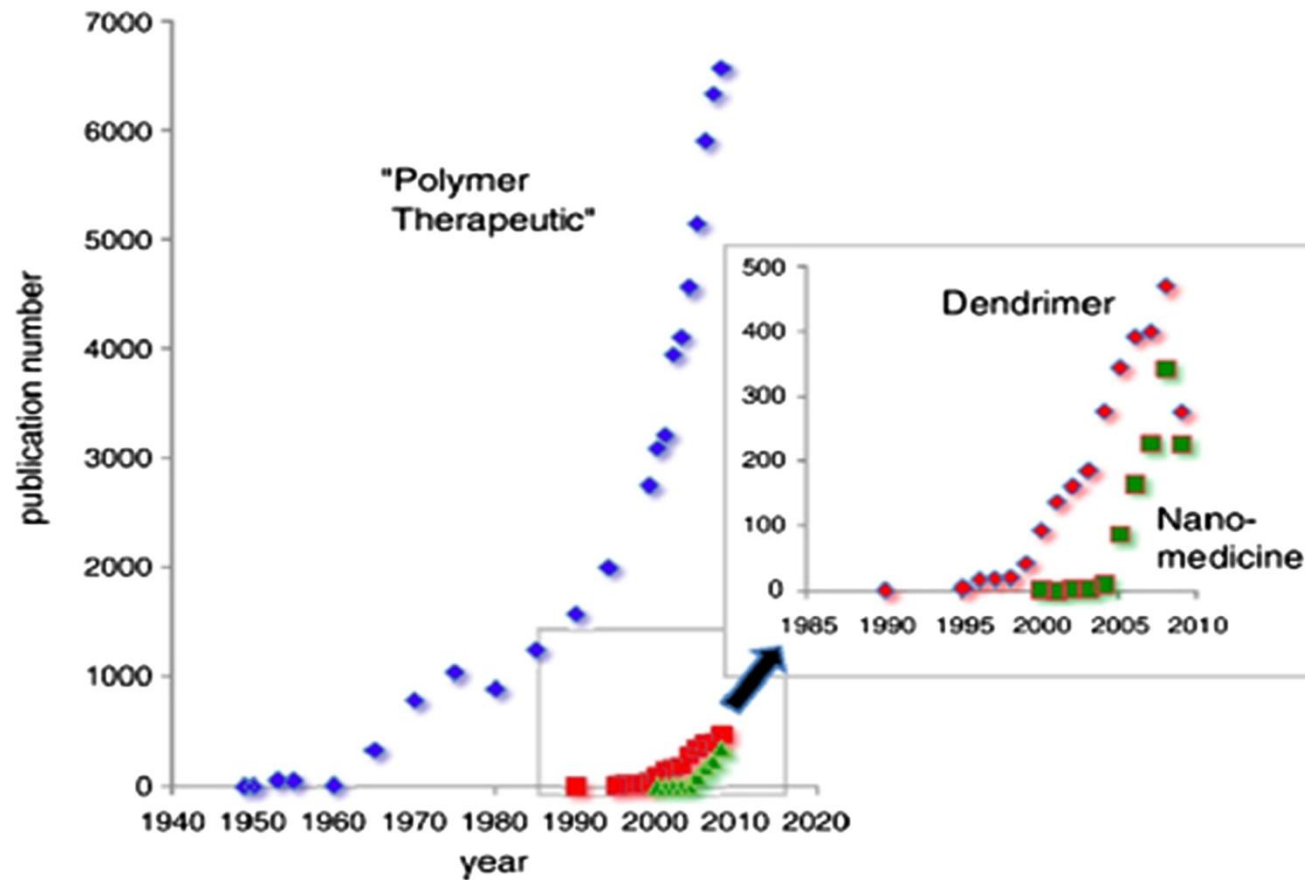
Θεραπευτική με πολυμερή

(a)

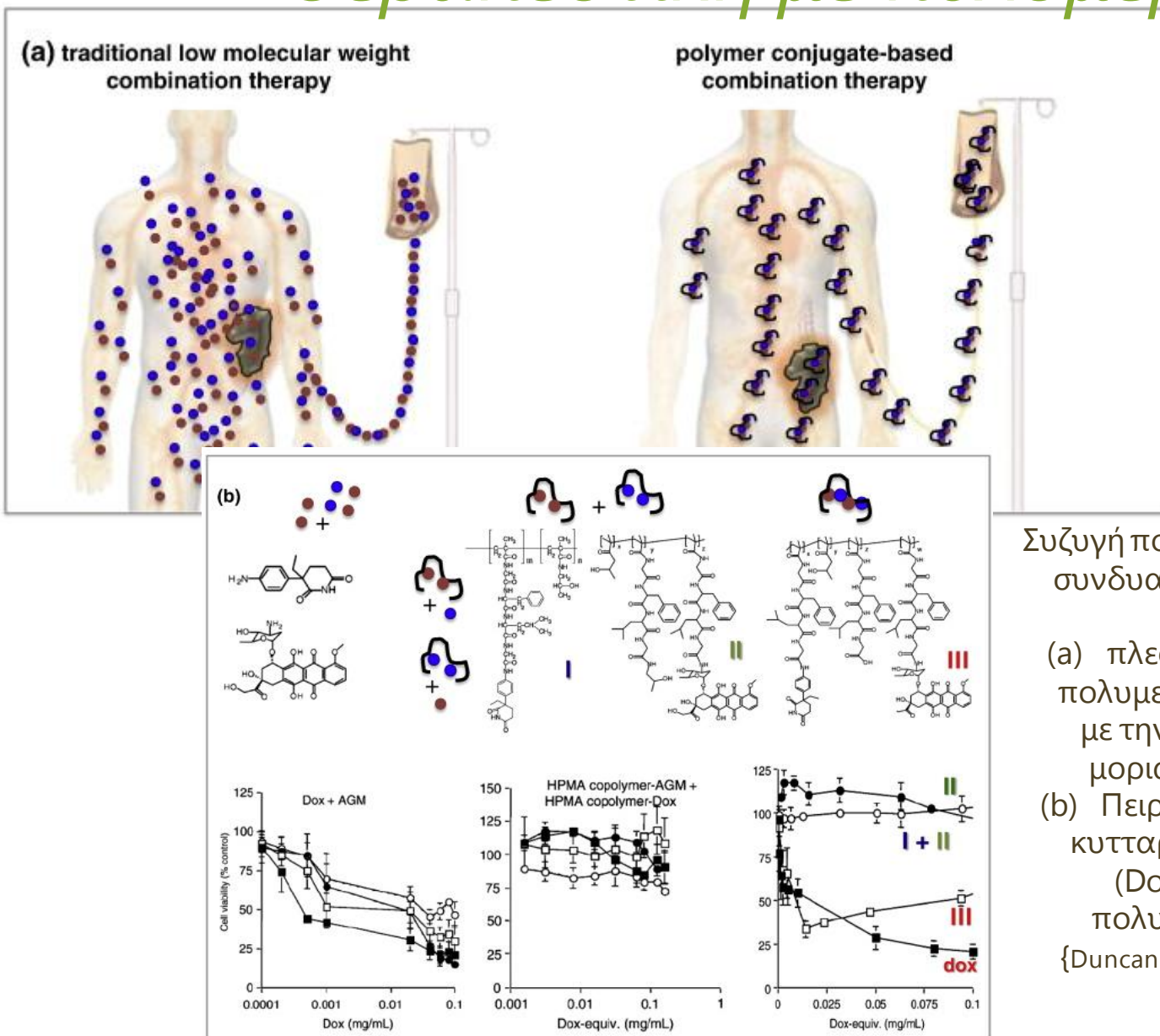


Θεραπευτική με πολυμερή

(b)



Θεραπευτική με πολυμερή



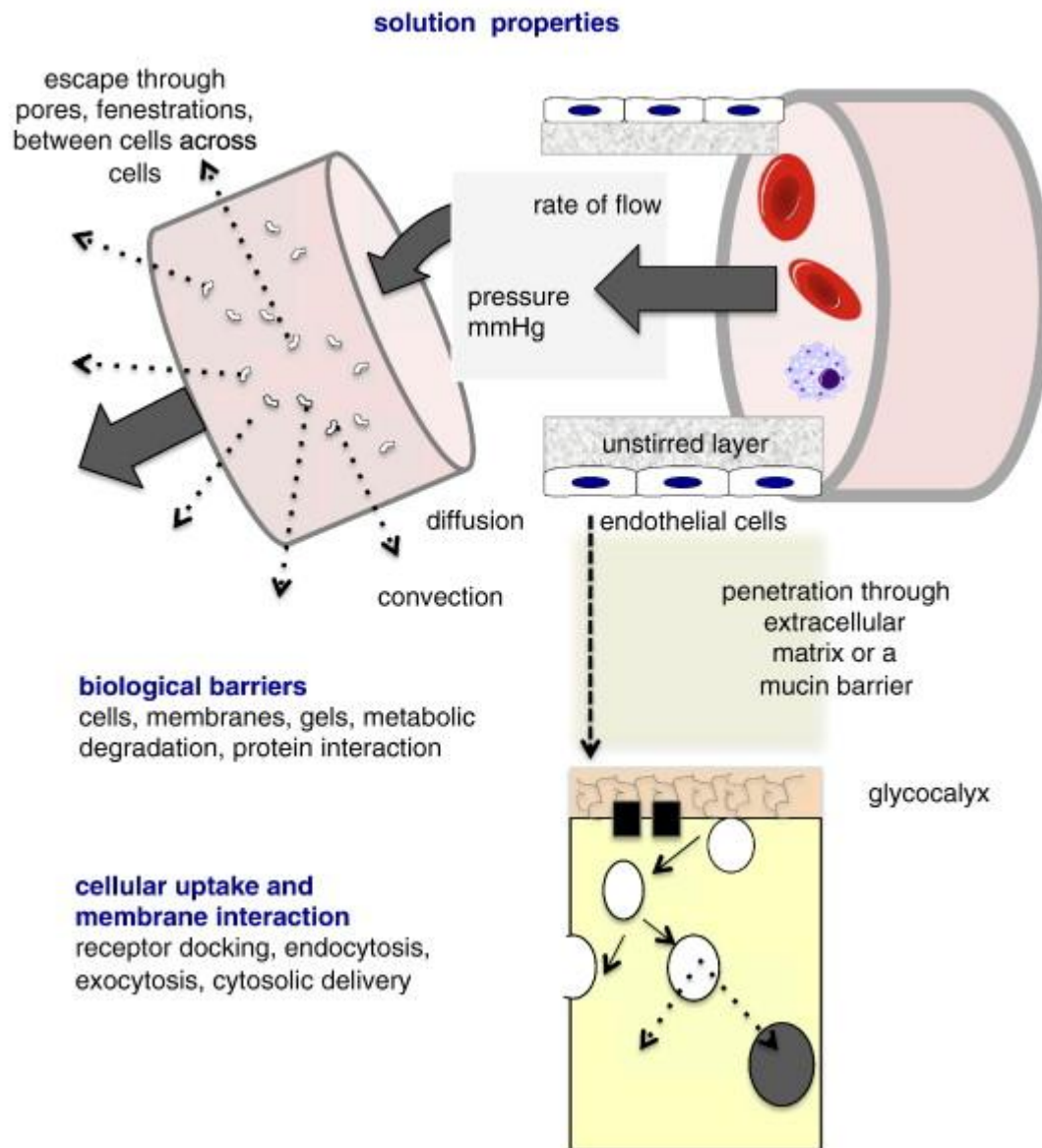
Συζυγή πολυμερών-φαρμάκων για συνδυασμένη χημειοθεραπεία.

- (a) πλεονεκτήματα χορήγησης πολυμερικών φαρμάκων σε σχέση με την χορήγηση του, χαμηλού μοριακού βάρους, φαρμάκου.
- (b) Πειραματικά αποτελέσματα κυτταροτοξικότητας φαρμάκων (Dox) και συζυγών τους με πολυμερή (HPMA-Dox-AGM).

{Duncan et al., *J. Control. Release*, **2007**, 117, 28–39.}

Θεραπευτική με πολυμερή - πλεονεκτήματα

(a) biological phenomena that can theoretically influence nanomedicine fate



Θεραπευτική με πολυμερή

Sub class	Examples	Composition	Status
Polymeric drugs	Copaxone	Glu, Ala, Tyr copolymer	Market
	Vivagel	Lysine-based dendrimer	Phase III
	Hyaluronic acid	Hyalgal, Synvisc	Market
Polymeric sequestrants	Renagel	Phosphate binding polymer	Market
	Welchol	cholesterol binding	Market
Polymer–protein conjugates	Zinostatin Stimaler	Styrene maleic anhydride-neocarzinostatin, (SMANCS)	Market (Japan)
	SuliXen	Polysialylated insulin	Phase I/II
PEGylated proteins	Cimzia	PEG-anti-TNF Fab	Market
	Mircera	PEG-EPO	Market
	Peg-intron	PEG-Interferon alpha 2b	Market
	Pegasys	PEG-Interferon alpha 2a	Market
	Neulasta	PEG-hrGCSF	Market
	Uricase-PEG 20	PEG-uricase	Market
	ADI-PEG 20	PEG-arginine deaminase	Phase II
PEGylated-aptamer	Macugen	PEG-aptamer (apataniab)	Market
	E10030	PEG-anti-PDGF aptamer	Phase II
	ARC1779	PEG-anti-platelet-binding function of von Willebrand Factor	Phase II
Polymer–drug conjugate	CT-2103; Xyotax; Opaxio	Poly-glutamic acid (PGA)-paclitaxel	Phase II/III
	Prolindac	HPMA–copolymer–DACH platinate	Phase II
	PEG-SN38	Multiarm PEG-camptothecin derivative	Phase II
	XMT-1001	Polyacetal-camptothecin conjugate	Phase I
	NKTR-118	PEG-naloxone	Phase III
Block copolymer micelles	SP1049C	Doxorubicin block copolymer micelle	Phase I/II
	NK 105	Paclitaxel block copolymer micelle	Phase II
	NK-6004	Cisplatin block copolymer micelle	Phase II
Self assembled polymer conjugate nanoparticles	IT-101	Polymer conjugated-cyclodextrin nanoparticle-camptothecin	Phase II
	CALAA 01	Polymer-conjugated cyclodextrin-nanoparticle-siRNA	Phase I

Θεραπευτική με πολυμερή- Ποιότητα

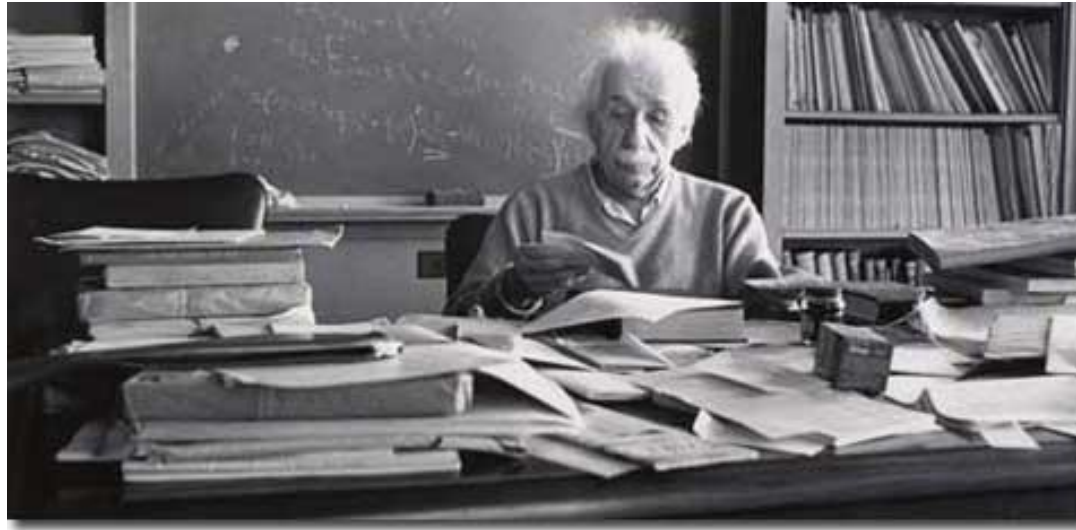
- ➔ Η χρήση νέων πολυμερών ή συμπολυμερών (που δεν έχουν προηγούμενα εγκριθεί για χρήση στον άνθρωπο) απαιτεί εξέταση, σε κάθε περίπτωση χωριστά, όλων των κρίσιμων χαρακτηριστικών που αφορούν την ασφάλεια.
- ➔ Ανάγκη για ελαχιστοποίηση της ετερογένειας στα πολυμερή και τα πολυλειτουργικά συστήματα. Έλεγχος των συνθετικών μεθόδων, ελαχιστοποίηση των παραπροϊόντων και των καταλοίπων σύνθεσης/στόχευσης.
- ➔ Έλεγχος της παραγωγής σε βιομηχανική κλίμακα για να εξασφαλιστούν αποδεκτές και απόλυτα αναπαραγώγιμες προδιαγραφές. Η αύξηση της κλίμακας παραγωγής και της απομόνωσης των πολυμερών/νανοσυστημάτων δεν είναι πάντα προφανής.
- ➔ Ανάπτυξη του κατάλληλου σκευάσματος ώστε να εξασφαλίζεται η σταθερότητα κατά την αποθήκευση και την χορήγηση (π.χ. απουσία των σωματιδίων κατά τη διάρκεια ενδοφλέβιας).
- ➔ Ανάπτυξη επικυρωμένων αναλυτικών μεθόδων για τον χαρακτηρισμό του θεραπευτικού παρασκευάσματος του πολυμερούς (/φαρμάκου) και της σταθερότητάς του.
- ➔ Κατανόηση της διάκρισης μεταξύ «θεραπευτικού πολυμερούς » και εκδόχων (που είναι επίσης εν δυνάμει πολυμερή) που χρησιμοποιούνται ως πρόσθετα.

Θεραπευτική με πολυμερή- Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα

- Μόνοάρτια χαρακτηρισμένα πολυμερή έχει νόημα να υπόκεινται σε βιολογικές μελέτες ώστε να διασφαλίζονται ουσιαστικά συμπεράσματα.
- Ο ορισμός και η βελτιστοποίηση των κρίσιμων χαρακτηριστικών του προϊόντος που ελέγχουν την ασφάλεια, την λειτουργικότητα και την αποτελεσματικότητά του.
- Κατανόηση ότι οι παράμετροι ADME (χορήγηση, κατανομή, μεταβολισμός και απέκκριση) θα είναι πολύ διαφορετικοί από τα αντίστοιχα, χαμηλού μοριακού βάρους, φαρμακευτικά.
- Ανάπτυξη νέων μεθόδων για *in vitro* και *in vivo* επαρκή χαρακτηρισμό σε προκλινικές μελέτες.
- Ανάπτυξη εξειδικευμένων για κάθε προϊόν προκλινικών μελετών για την ασφάλεια, τον τρόπο και την δοσολογία χορήγησης.
- Ανάπτυξη κατάλληλων μοντέλων για *in vitro* και *in vivo* μελέτες για τον προσδιορισμό των βιολογικών δεικτών (πχ φαρμακοκινητική) και της θεραπευτικής απόδοσης του σκευάσματος.

Θεραπευτική με πολυμερή- προτάσεις για το μέλλον

Polymer, chemistry, novel concept	Examples	Status/product
Controlled polymerisation techniques	Reversible addition-fragmentation chain transfer polymerisation (RAFT) and atom transfer radical polymerization (ATRP)	
Recombinant/genetic ligation of biodegradable polymers to proteins—an alternative to PEGylation	XTEN polypeptide technology Aequus Glycopolymer technology	VRS-859 for type II diabetes in Phase I VRS-317 for growth hormone deficiency in Phase I
Biodegradable polymers	Polyglutamic acid (PGA)	Anticancer conjugates in Phase II/III
	Hydroxyethyl starch (HES)	Market as a plasma expander
	Dextrin	Market as a peritoneal dialysis solution
	Polyacetal (Fleximer)	Anticancer conjugates in Phase I/II
	Poly(sialic acid)	
Bioresponsive polymer–protein conjugates	Polymer–masking–unmasking–protein therapy (PUMPT)	Dextrin-PLA ₂ in vitro proof of concept Dextrin-rhEGF in vivo proof of concept
Combinations Type 1	Polymer–drug conjugates + free drug	Anticancer agents in Phase II Opaxio + platinates Opaxio + temozolamide Opaxio + radiotherapy
Type 2	Polymer–drug conjugate + polymer–drug conjugate	In vitro
Type 3	Single polymer chain carrying more than 1 drug	In vivo
Type 4	Polymer-directed enzyme prodrug therapy (PDEPT)	In vivo
	Polymer–enzyme liposome therapy (PELT)	In vitro
Self-assembling polymer therapeutic nanoparticles	Cyclodextrin-containing polymer conjugate-based nanoparticles (30–40 nm)	Anticancer agents in Phase I/II CALAA 01 for siRNA delivery IT-101 for camptothecin delivery



*"Out of clutter, find simplicity...
From discord find harmony...
In the middle of difficulty lies
opportunity."*

---Albert Einstein

Τέλος Ενότητας



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης

