

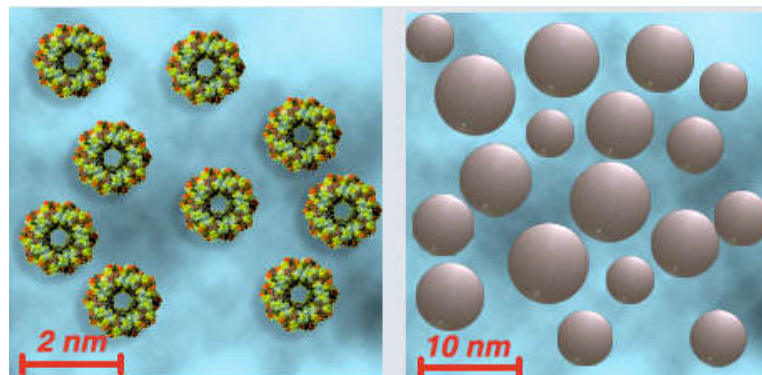
Наноматериалы на основе полимеров для биомедицины

Содержание

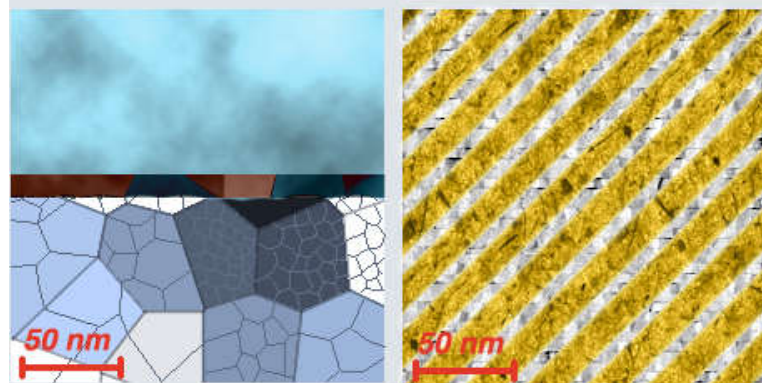
- Классификация наноматериалов
- Физико-химические свойства наночастиц
- Методы синтеза наночастиц
- Применение наночастиц металлов

Классификация наноструктурных материалов

Нанокластеры,
Наночастицы

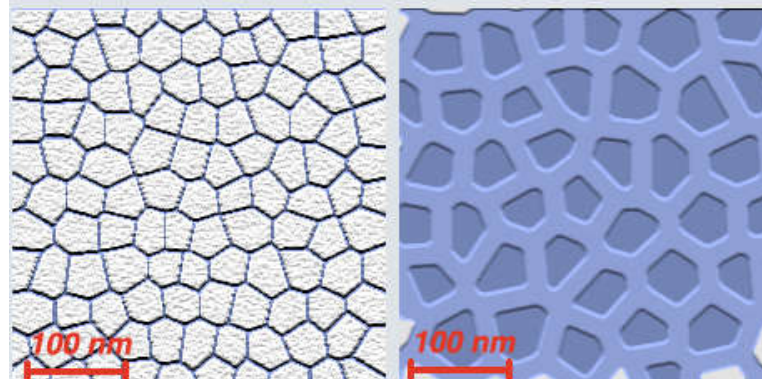


Нанопокрyтия
и нанопленки



Слоистые
нанокомпозиты

Объемные
наноматериалы

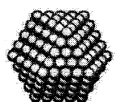
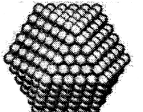
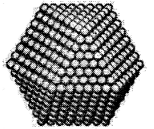


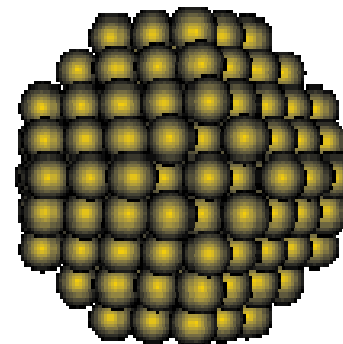
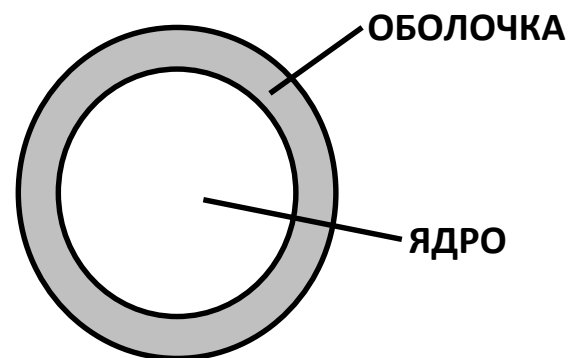
- Cluster
 - A collection of units (atoms or reactive molecules) of up to about 50 units
- Colloids
 - A stable liquid phase containing particles in the 1-1000 nm range. A colloid particle is one such 1-1000 nm particle.
- Nanoparticle
 - A solid particle in the 1-100 nm range that could be noncrystalline, an aggregate of crystallites or a single crystallite
- Nanocrystal
 - A solid particle that is a single crystal in the nanometer range

Что такое наночастица ?

Металлическая наночастица – это находящийся в среде из легких атомов объект сфероидальной формы, состоящий из $n \sim 10-1000$ атомов, имеющих диаметр $d \sim 1-100$ нм и отношение $n_{\text{пов.}}/n_{\text{вн.}} \sim 1$.

Наночастицы благородных металлов и материалы на их основе, С.П. Губин, Г.Ю. Юрков, Н.А. Катаева.

Full-shell Clusters		Total Number of Atoms	Surface Atoms (%)
1 Shell		13	92
2 Shells		55	76
3 Shells		147	63
4 Shells		309	52
5 Shells		561	45
7 Shells		1415	35



Periodic Table of Elements

1A																	IIA											IIIA	IVA	VA	VIA	VIIA	0			
1	1																	2											3	4	5	6	7	8	9	10
	H																	Li	Be											B	C	N	O	F	Ne	
2																																				
3	11	12																	13	14	15	16	17	18												
	Na	Mg																	Al	Si	P	S	Cl	Ar												
4	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36																		
	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr																		
5	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54																		
	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe																		
6	55	56	57	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86																		
	Cs	Ba	*La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn																		
7	87	88	89	104	105	106	107	108	109	110																										
	Fr	Ra	+Ac	Rf	Ha	106	107	108	109	110																										



Anal. Chem. 2002, 74, 330-335

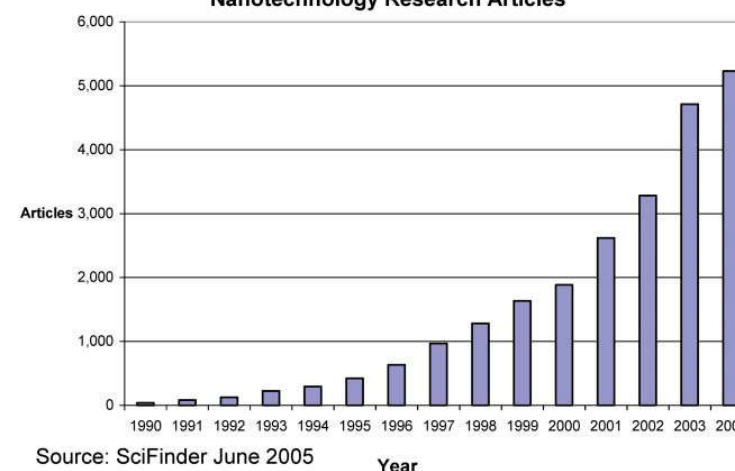
* Lanthanide Series

+ Actinide Series

58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu
90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103
Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr

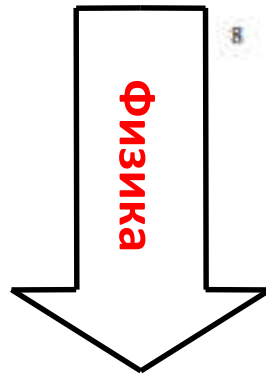


The Exponential Growth of Nanotechnology Research Articles



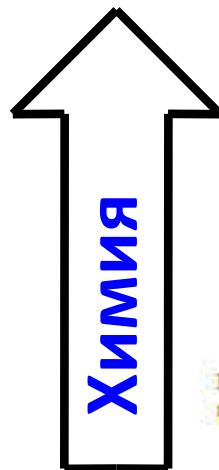
Способы получения наноматериалов

Сверху



Вниз

Вверх

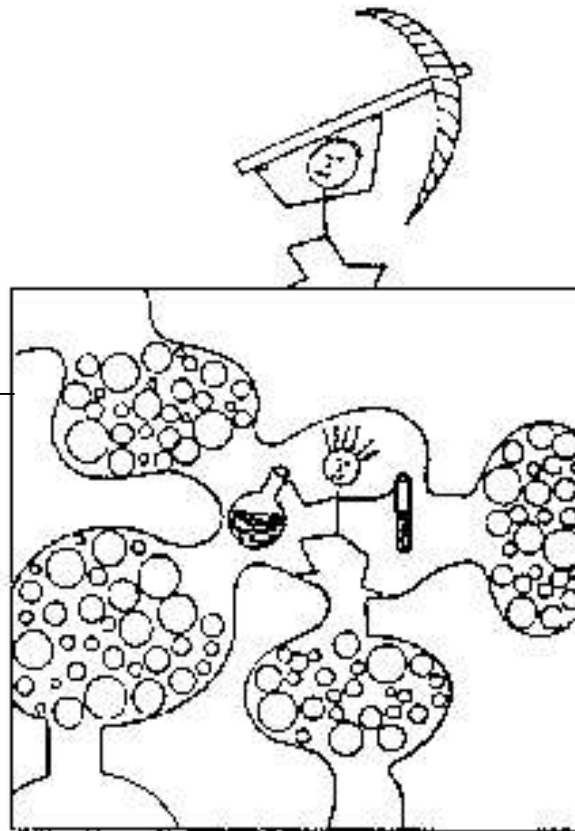


Снизу

Механическое
диспергирование

Электровзрыв

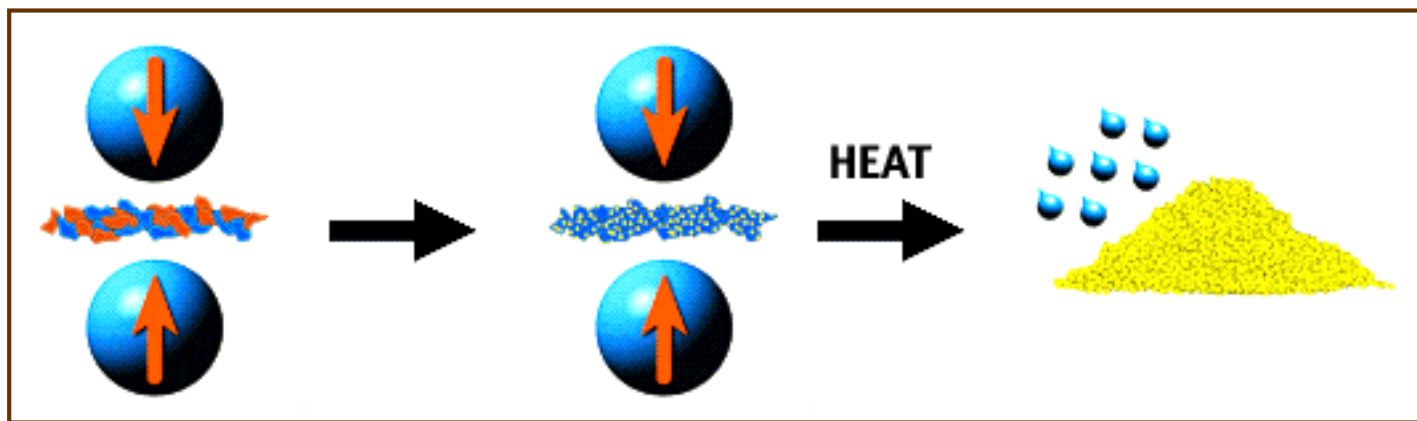
Катодное испарение



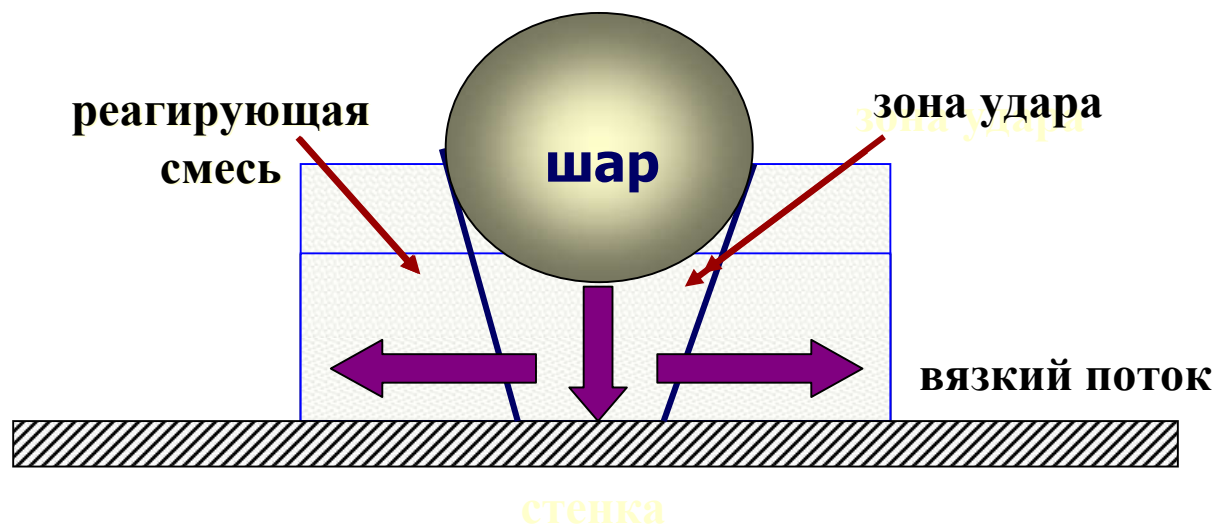
Химическое
восстановление

Figure 2.1 Two approaches to the synthesis of nanoparticles. A comparison of nanochemistry and nanophysics.⁴¹

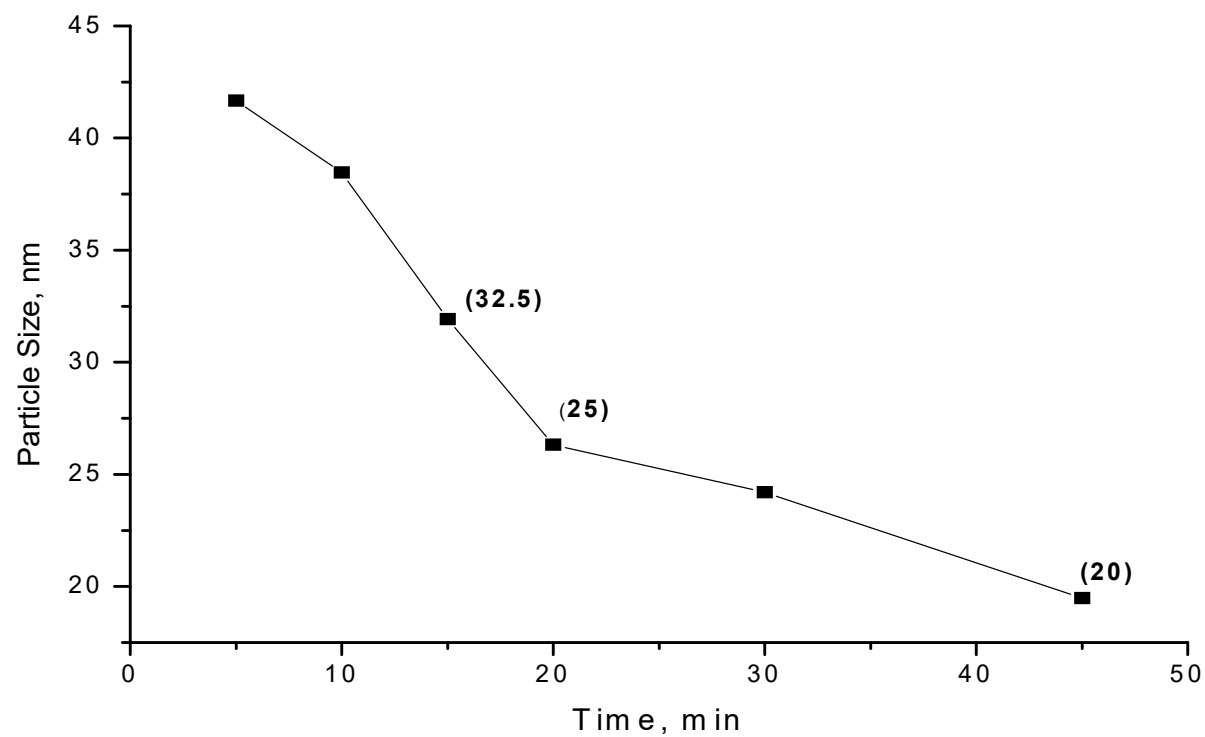
Механическое диспергирование МЕХАНОХИМИЯ в синтезе наноматериалов



Что такое механохимия?



Получение наночастиц измельчением



Размер частиц алюминия в зависимости от
времени размола

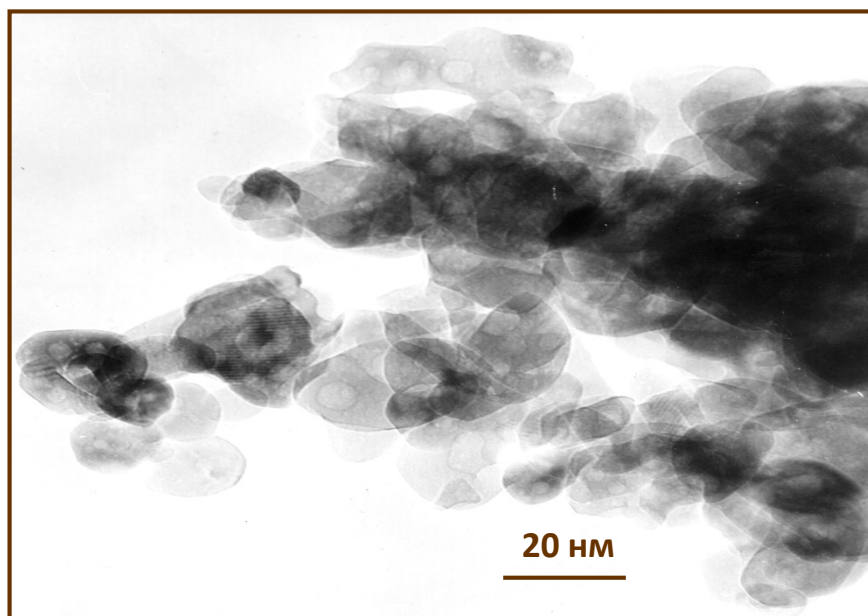
Механохимический синтез наночастиц оксида циркония



400 - 600°C

ZrO_2
4 - 5 nm

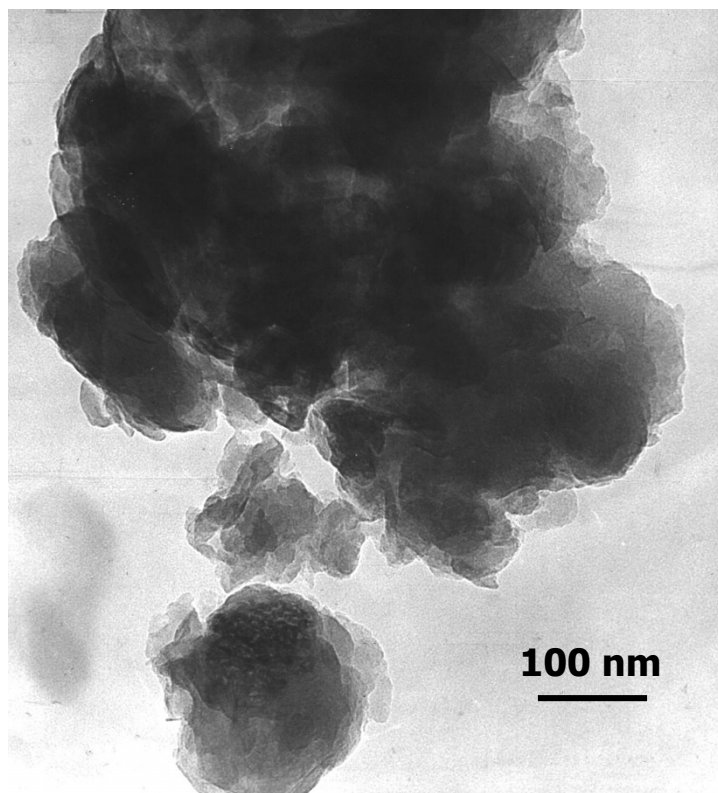
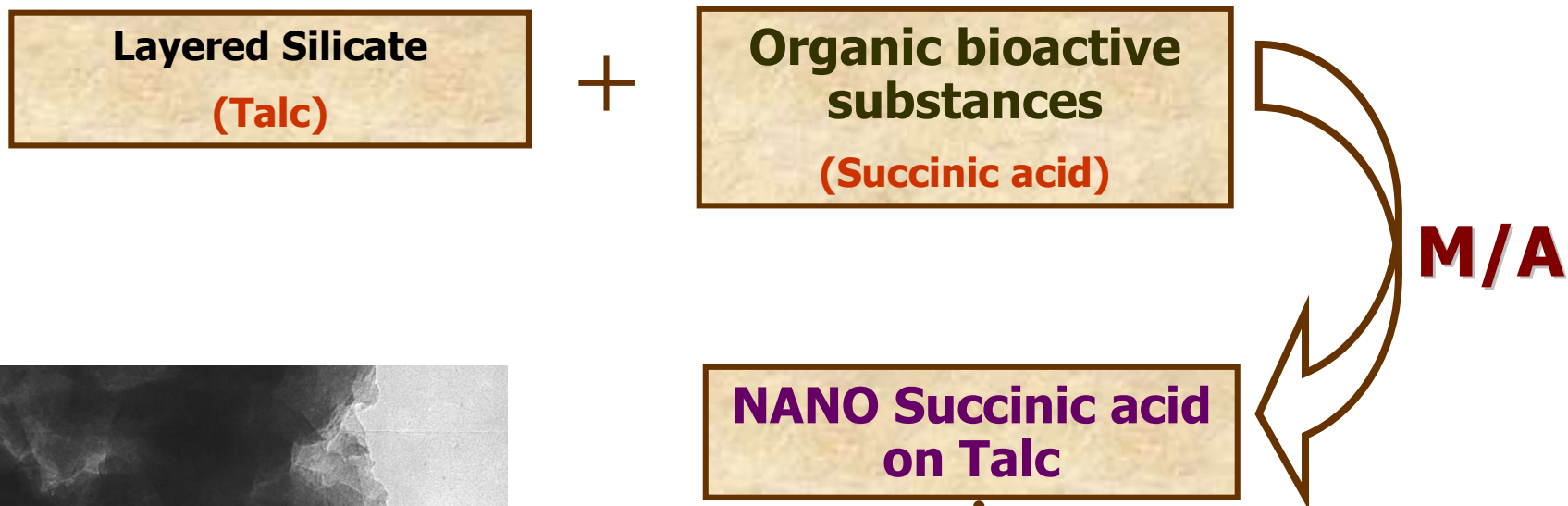
Агрегаты двух твердых
продуктов предотвращают
спекание оксида Zr



Реакционная смесь (AGO-2, 40 g, 5 min.) после
нагревания и промывки от NaCl

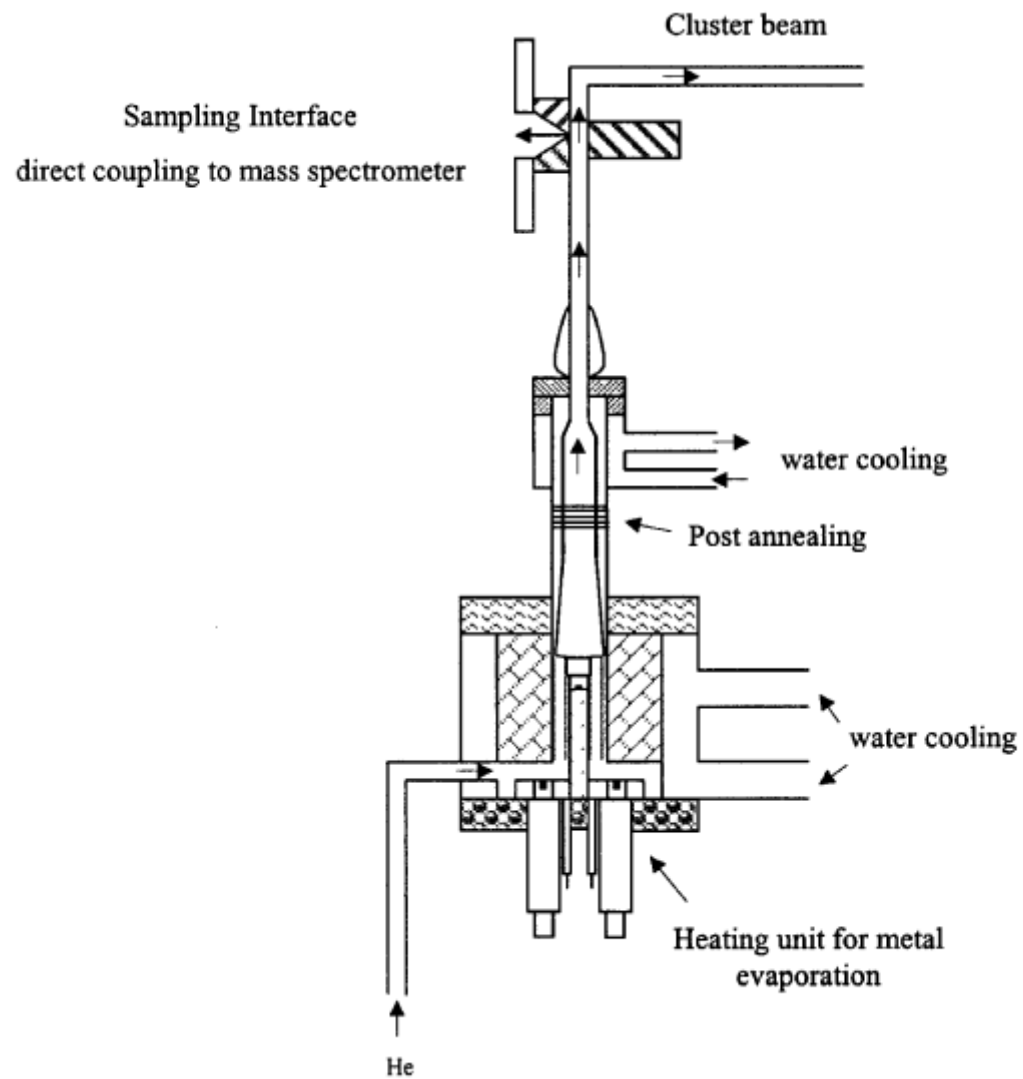
(E.G.Avvakumov et al.)

Лечебная косметика на основе слоистых силикатов



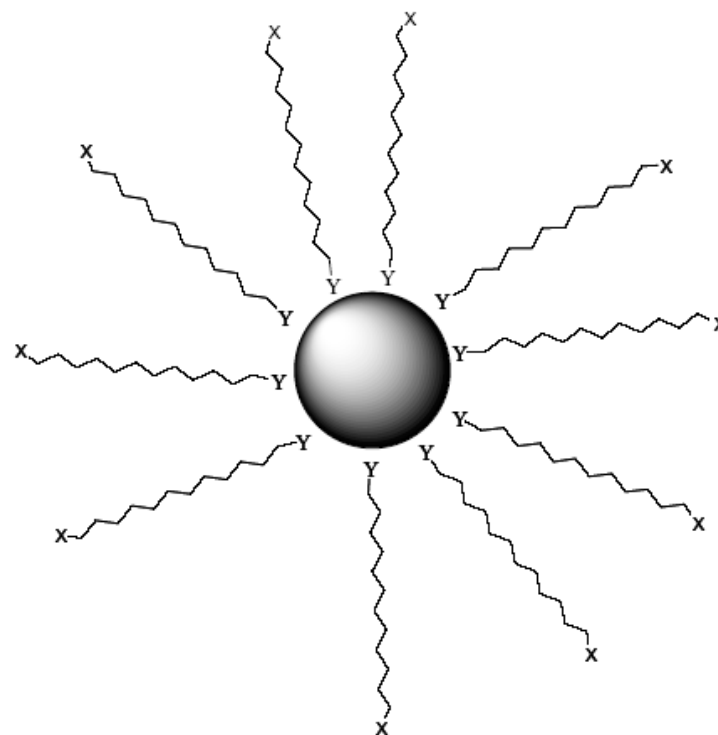
TEM photograph of the composite Talc + Succinic acid after 3 min of MA

Газопаровой синтез наночастиц



Общая схема синтеза наночастиц в растворе:

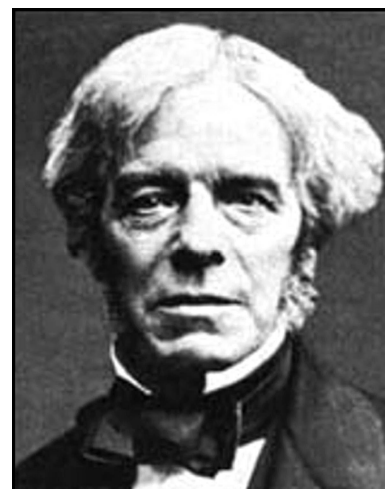
M^+ + Стабилизатор (ПАВ) + Восстановитель

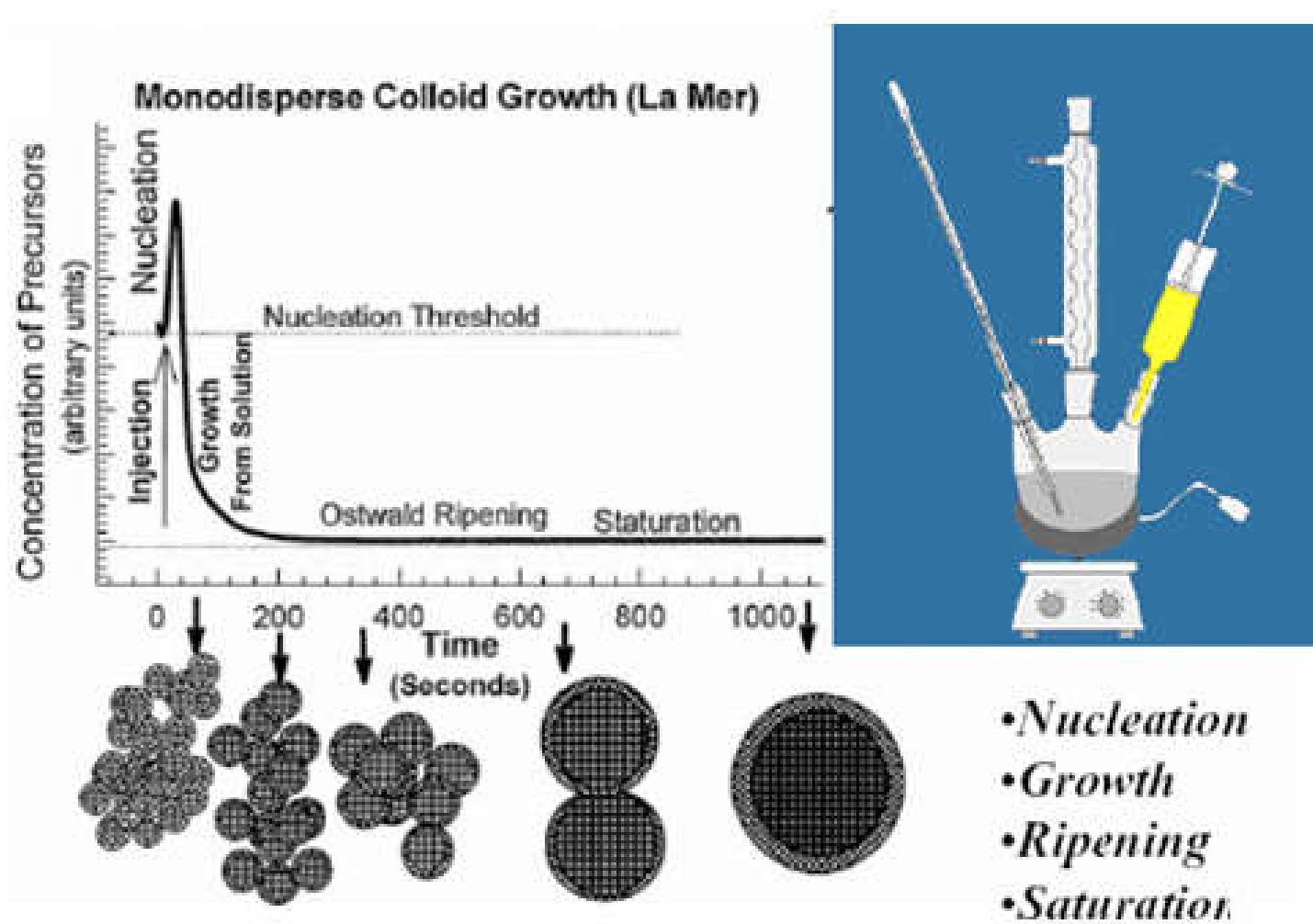




Lycurgus Cup, 300 A.D.

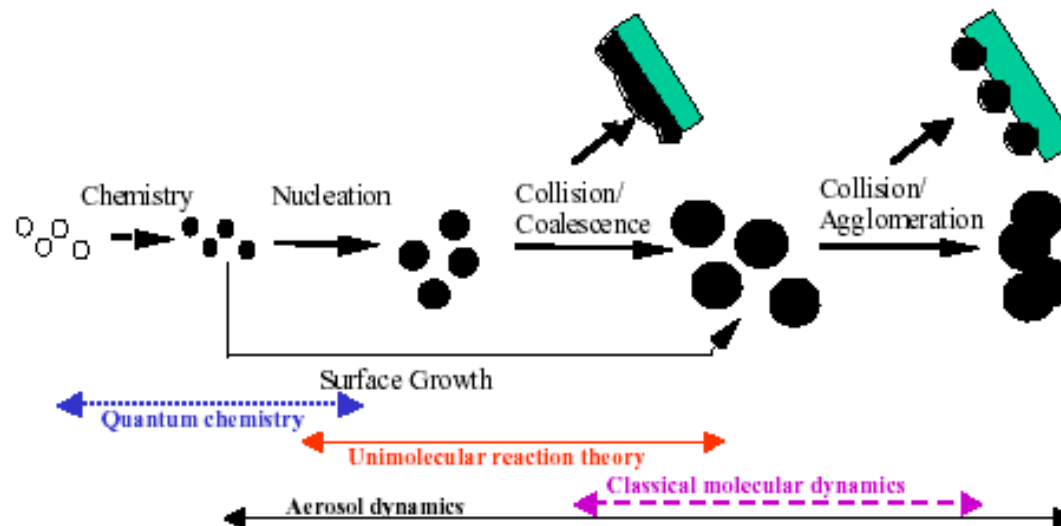
Наиболее значимым событием для истории развития наночастиц золота является сообщение Фарадея в 1857 году о получении коллоидного раствора восстановлением водного раствора золотохлористоводородной кислоты (HAuCl_4) фосфором в среде сероуглерода.



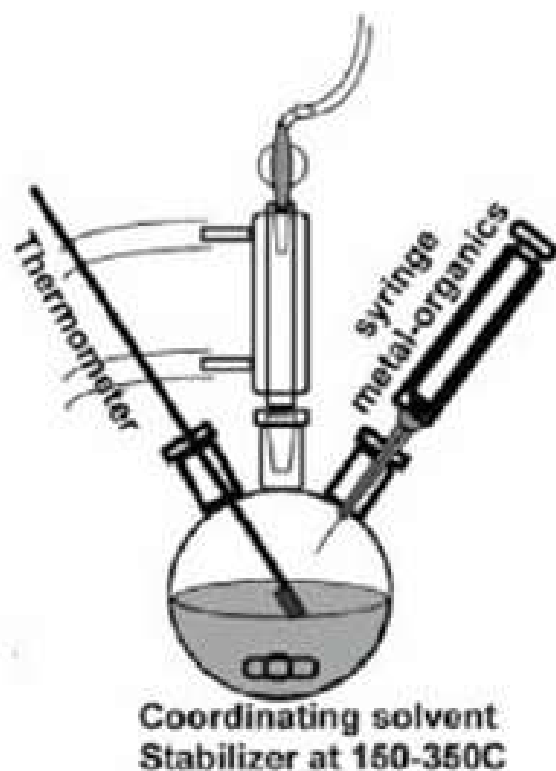


Синтез наночастиц

- Коллоидные металлы и коллоидные полупроводниковые частицы получают из растворов химических соединений-предшественников химическими реакциями, в результате которых образуются нерастворимые частицы металла или полупроводника.



Синтез наночастиц



➤ Metal: Au, Ag, Pd, Pt, Co, Ni, Fe, Cu

➤ Semiconductor:

❖ (IV) Si, Ge;

❖ (III-V) ME ($M=Bi, Cu, Cd, Sn, Zn, Pb$; $E=S, Se, Te$);

❖ (III-V) ME ($M=In, Ga$; $E=P, As$)

❖ Oxide: ZnO, CuO, TiO₂, ZrO₂,

❖ Fe₂O₃, Fe₃O₄, La₂O₃, MnFe₂O₄, CoFe₂O₄

➤ High yield

➤ Size control!

➤ Monodisperse

➤ Shape control!

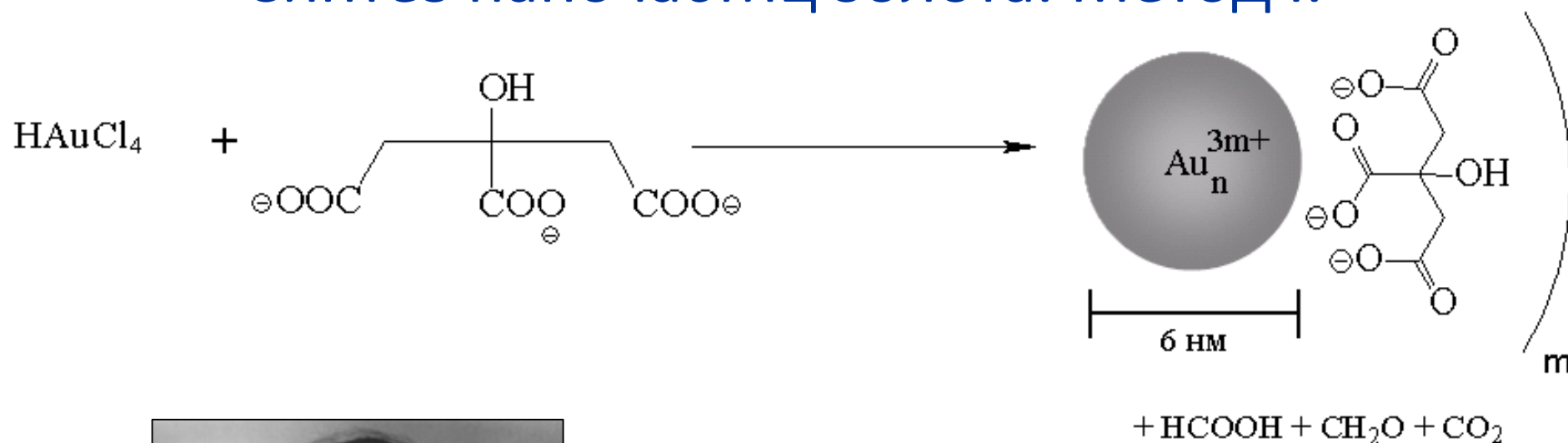
➤ Alloying

➤ Doping!

➤ Heterostructures

} *Semiconductor
property tuning at
nanoscale*

Синтез наночастиц золота. Метод I.



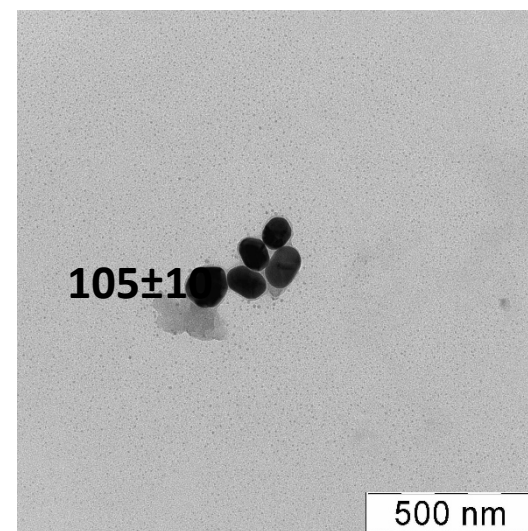
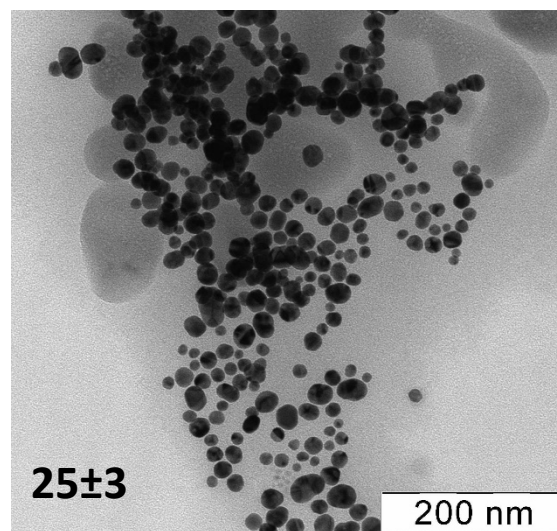
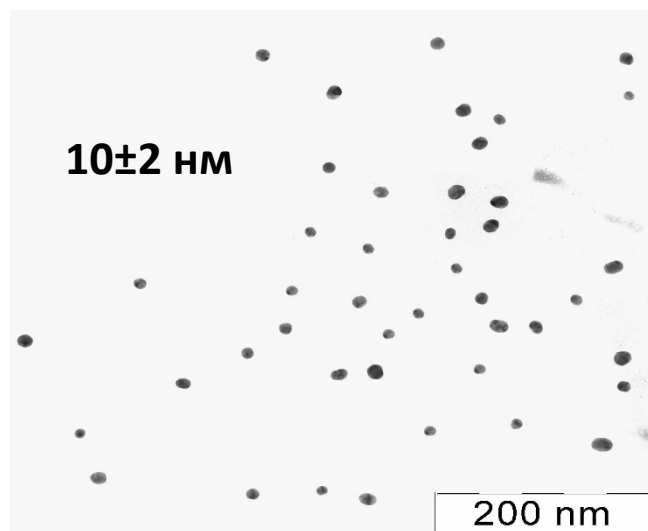
J. Turkevich

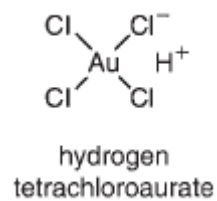


**Наночастицы золота, размером 11 нм,
полученные по методу Туркевича**

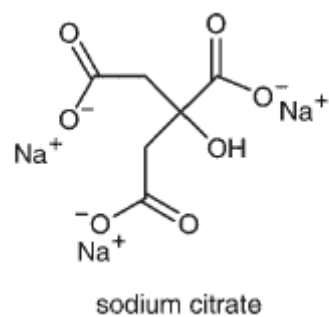
J. Turkevich, J.; Stevenson, P. C.; Hillier, J. Nucleation and Growth Process in the Synthesis of Colloidal Gold. Discuss. Faraday Soc. 1951, 11, 55-75

Данные ПЭМ наночастиц золота

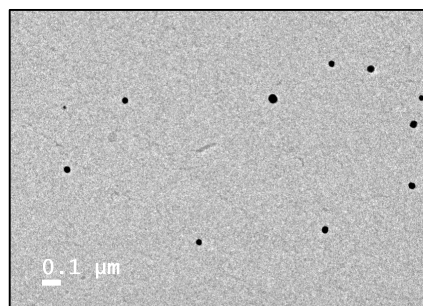
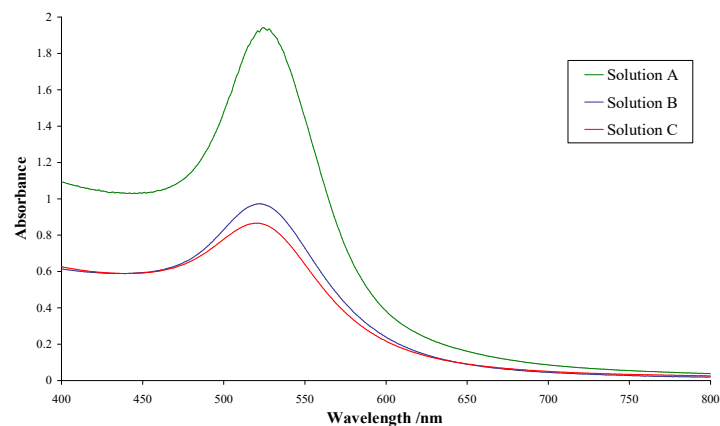
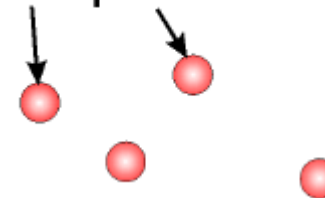




+



Au nanoparticles

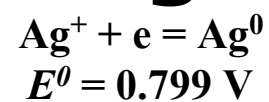


Раствор	Размер
A	35 нм
B	19 нм
C	13 нм

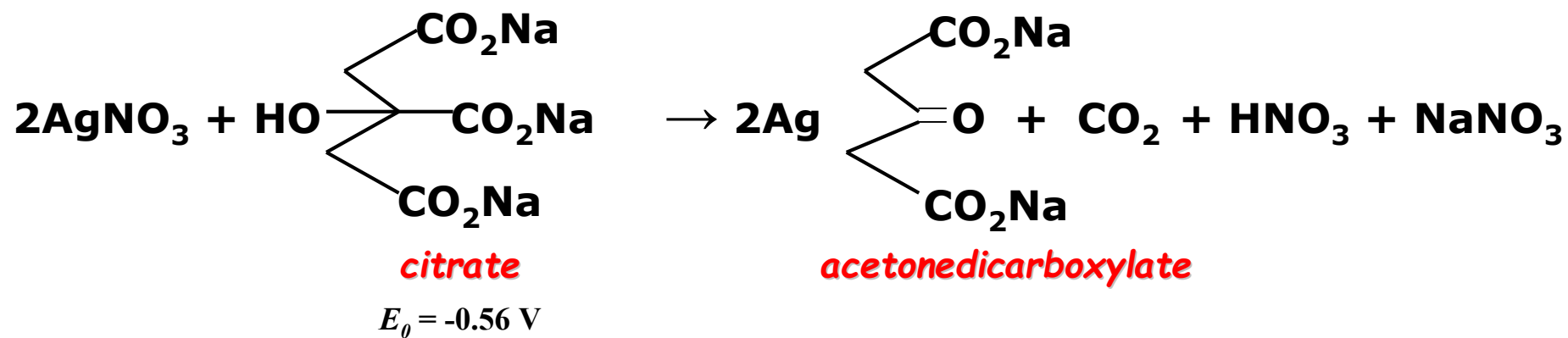
Электронный спектр трех растворов
наночастиц золота

Синтез наночастиц серебра.

Ag

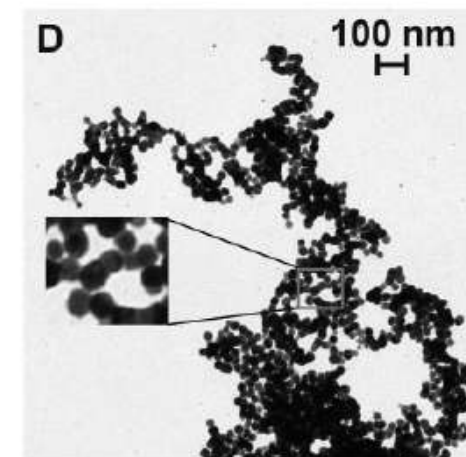
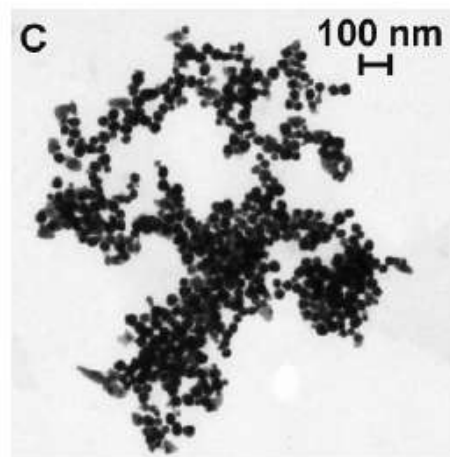
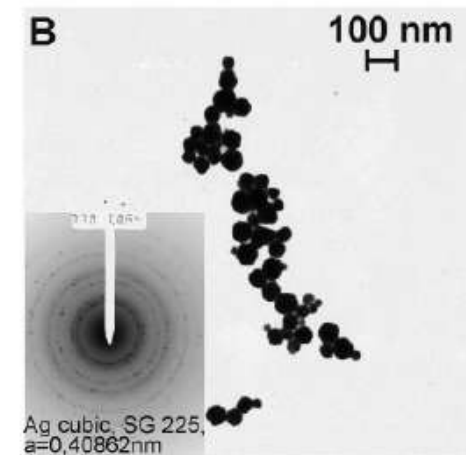
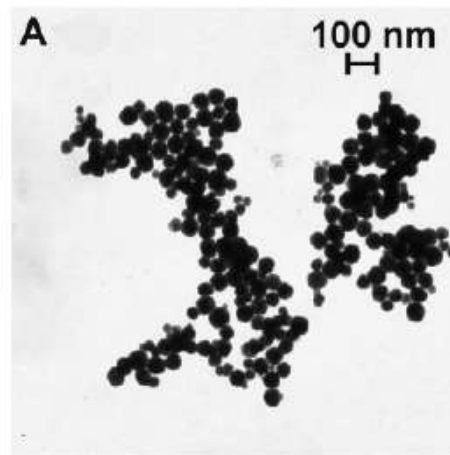


$$E^0 = 0.799 \text{ V}$$



Синтез наночастиц серебра

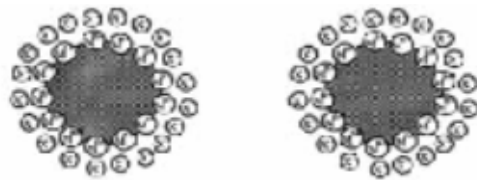
- глюкоза (A) 44 nm
галактоза (B) 50 nm
лактоза (C) 25 nm
мальтоза(D) 25 nm



Стабилизация наночастиц

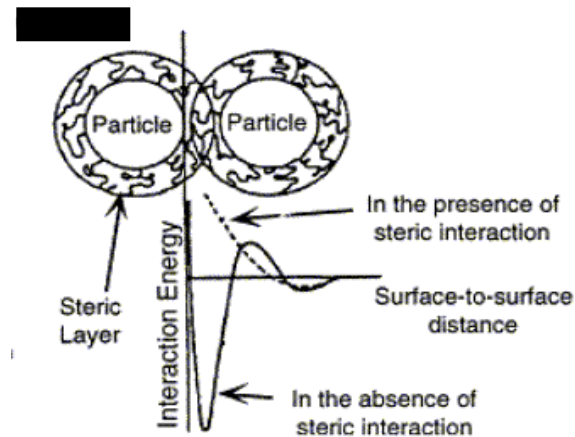
Электростатическая

Образование двойного
Электрического слоя



Стерическая

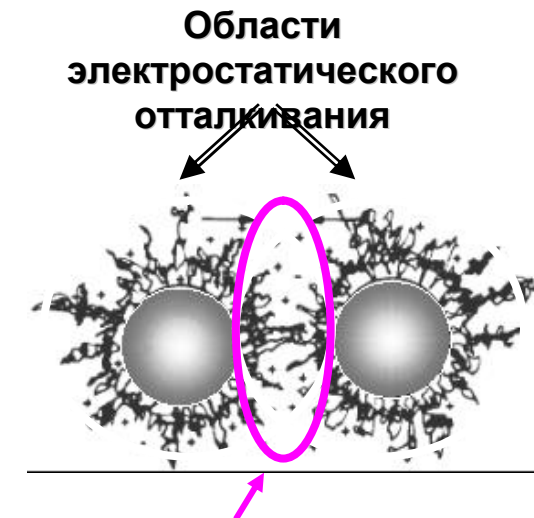
Использование полимеров
Для стабилизации



Важна толщина и плотность
слоя

Электростерическая

(ионные ПАВ,
полиэлектролиты)



Стерическая
стабилизация

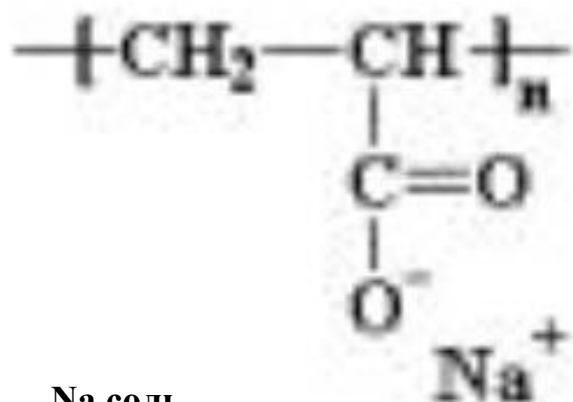
Стабилизация наночастиц

Соотношение между природой стабилизирующего реагента и типом стабилизации



Полимеры используемые для стабилизации наночастиц

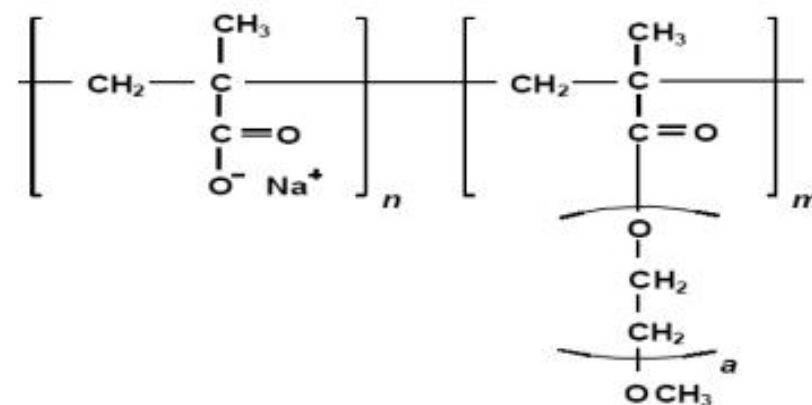
BASF Sokalans PA20 (MW 2500)
and PA40 (MW 15000)



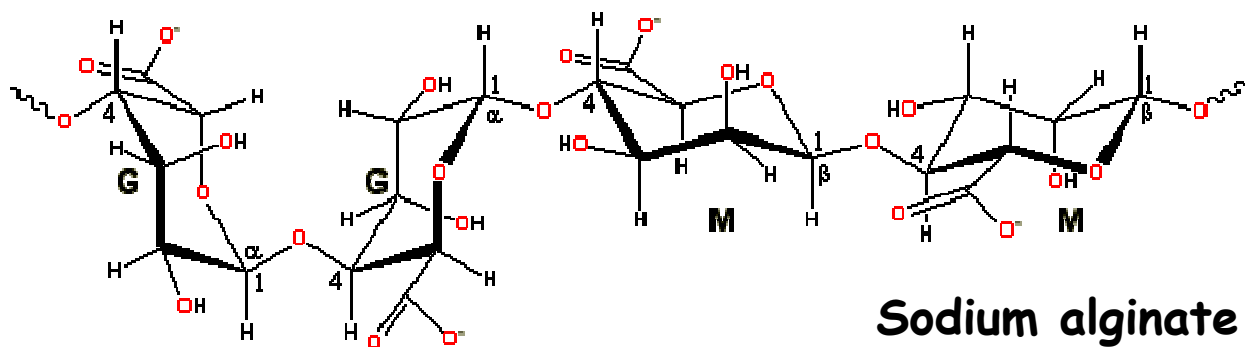
Na соль
Полиакриловой кислоты

BASF Sokalan HP 80
(MW 30000)

Polycarboxylatether (PCE)



Полимеры используемые для стабилизации наночастиц



Sodium salt of alginic acid from brown seaweeds that is linear unbranched polymer of D-mannuronic (M) and D-guluronic (G) acids

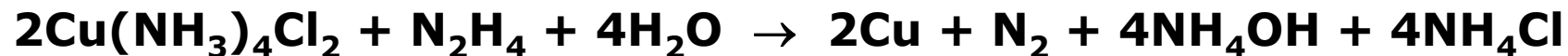
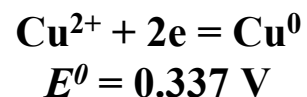
Sodium alginate



**Nonionic ethylene oxide/propylene oxide
block copolymer Pluronic P-103
(MW 4950)**

Получение наночастиц меди

Cu



гидразин

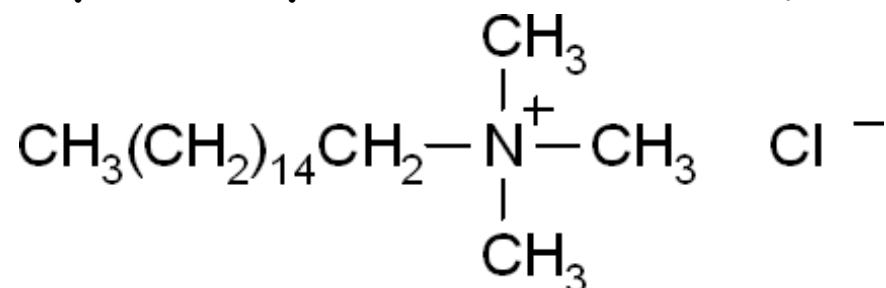
$$E_0 = -1.16 \text{ V}$$



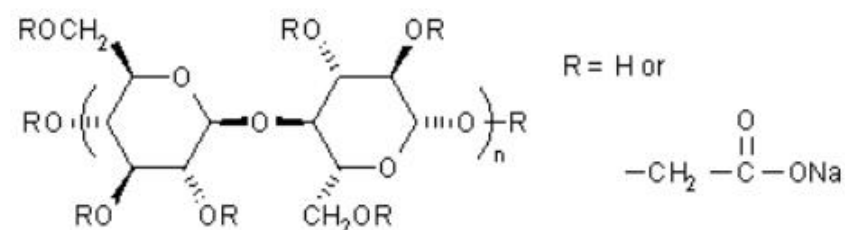
Проблема - окисление

ПАВ для получения наночастиц меди

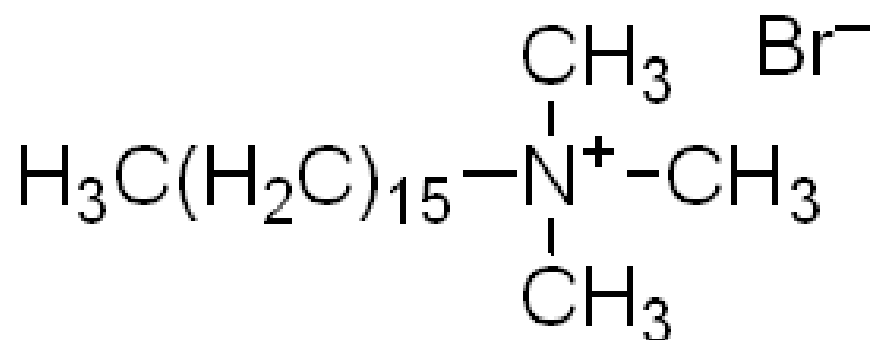
Cetyltrimethylammonium chloride (CTAC)



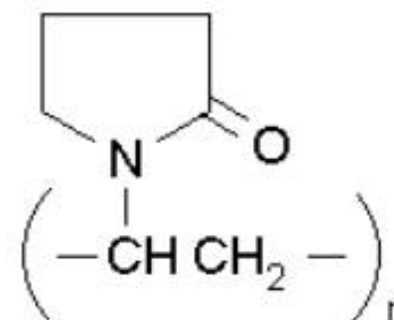
**Carboxymethyl cellulose (CMC)
of low and medium viscosity**



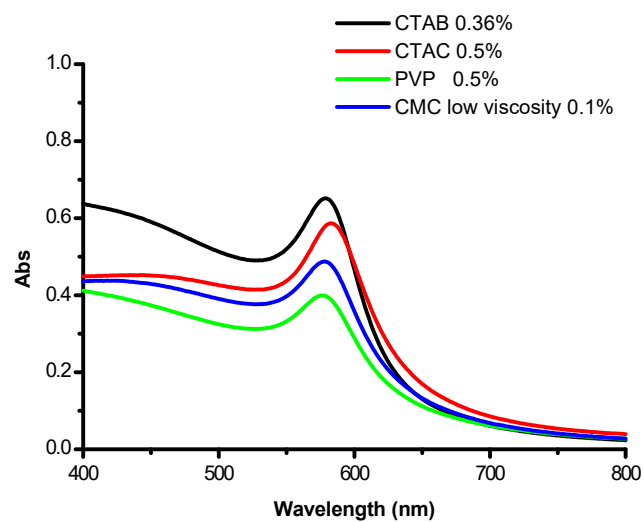
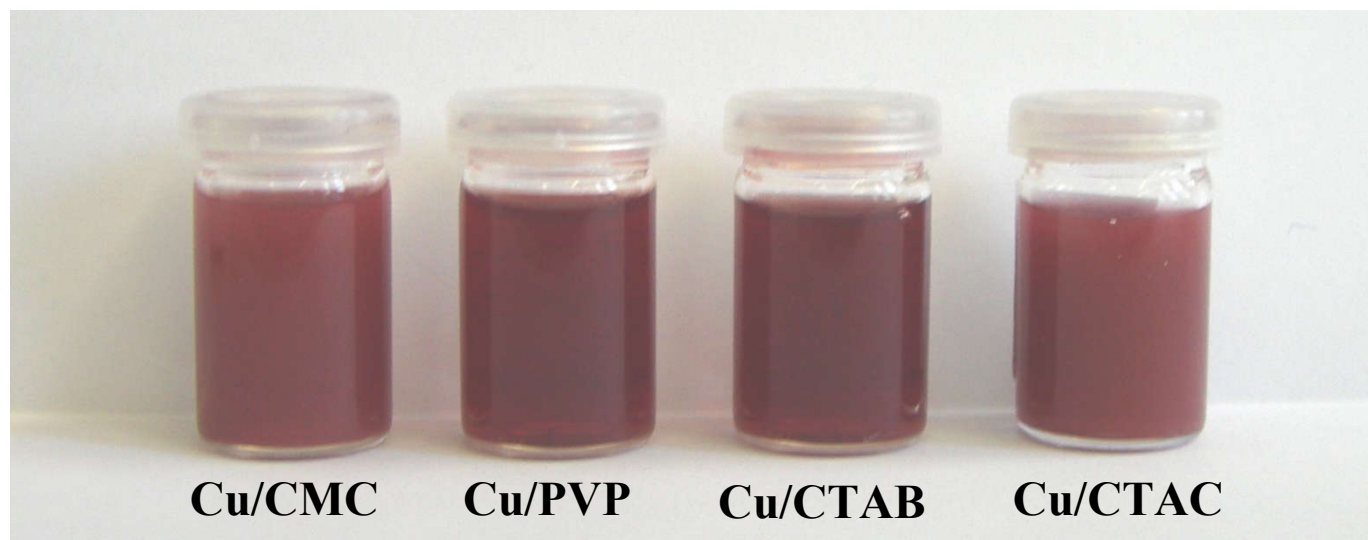
Cetyltrimethylammonium bromide (CTAB)



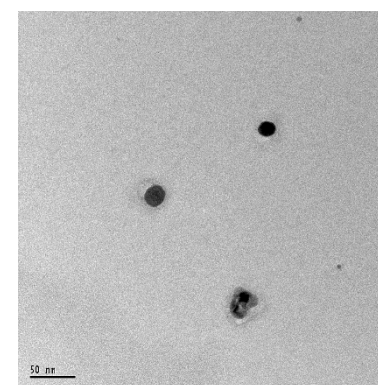
Polyvinylpyrrolidone (PVP 40)



Дисперсии наночастиц меди

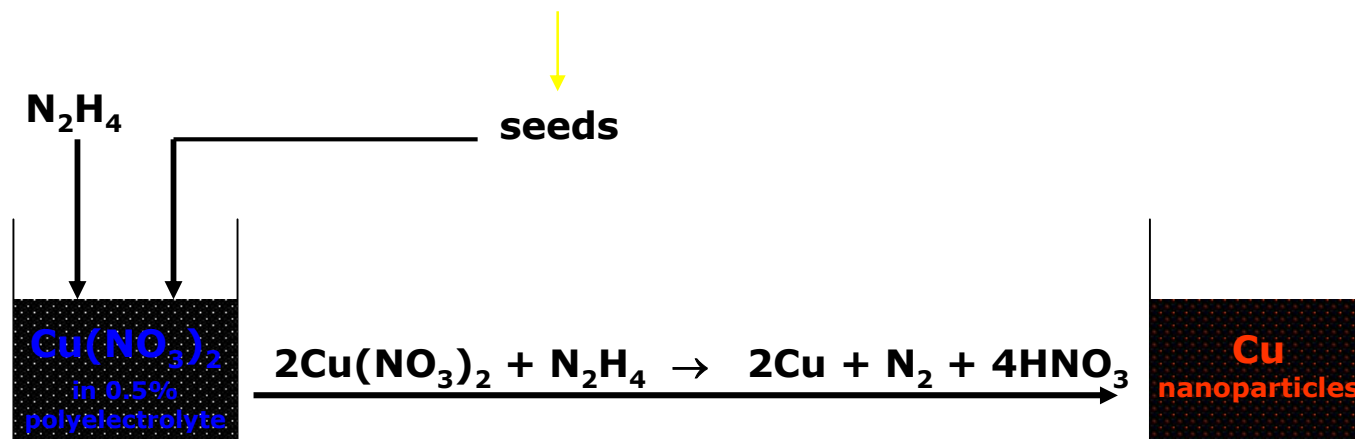


[Cu] = 1 mM



50 nm

Получение наночастиц меди



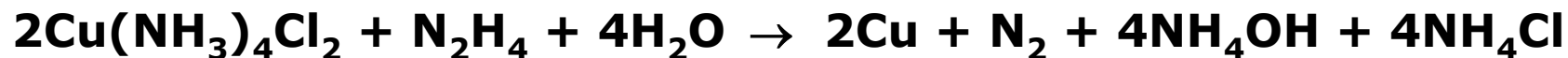
Cu/Ag (atomic) = 30

Получение Cu@Ag-наночастиц

Cu@Ag- 1

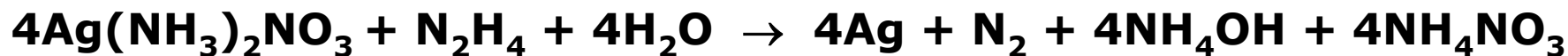
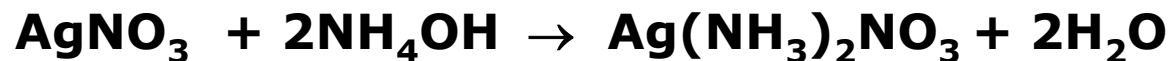
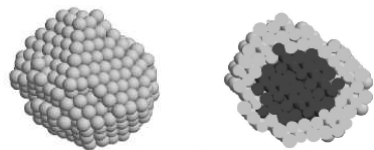
Получение медь/серебро core/shell наночастиц

1. Образование медного core:

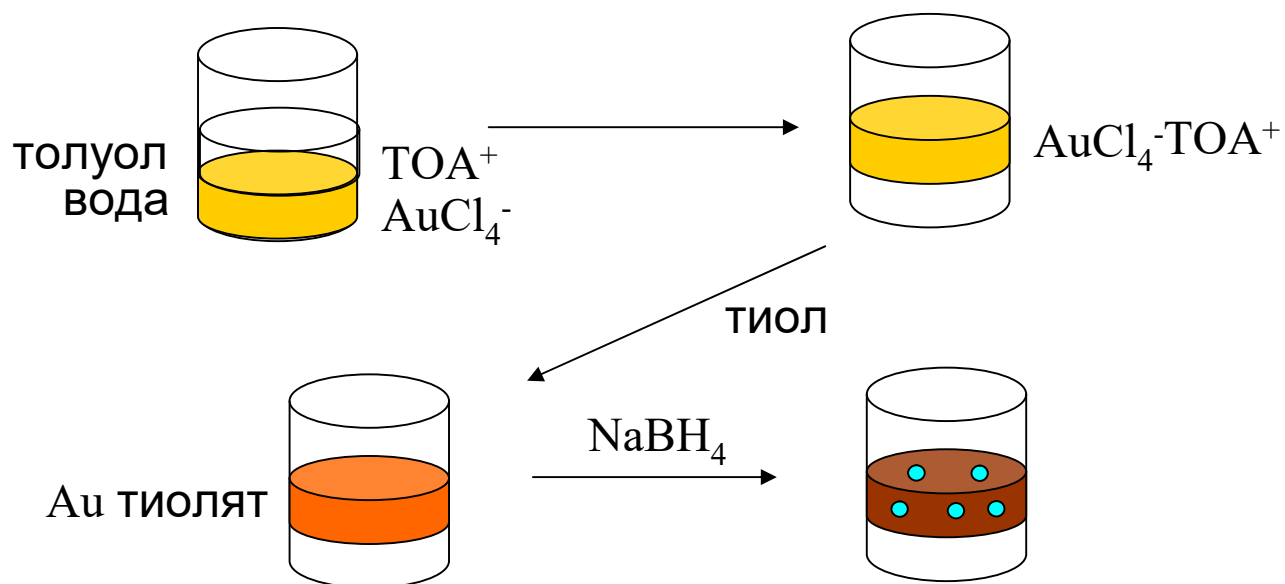
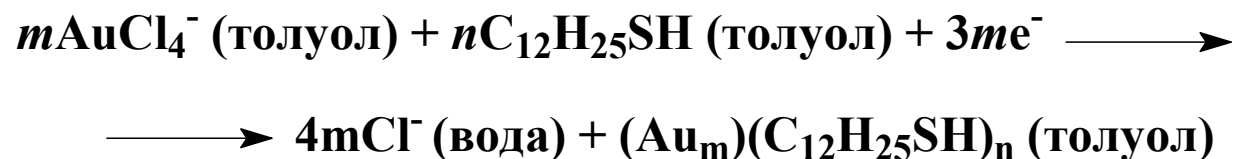
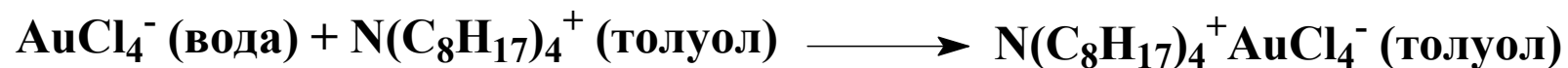


Стабилизаторы: СТАВ, СТАС, PVP, СМС

2. Образование Ag shell:

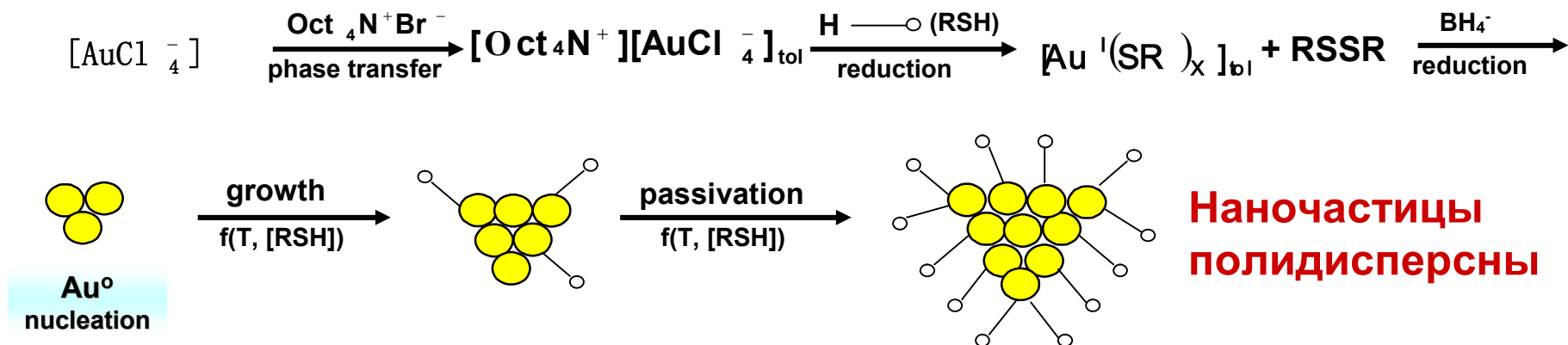


Синтез наночастиц золота. Метод II.



Synthesis of Thiol-Derivatized Gold Nanoparticles in a Two phase Liquid-Liquid System. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1994, 801-802

Синтез наночастиц

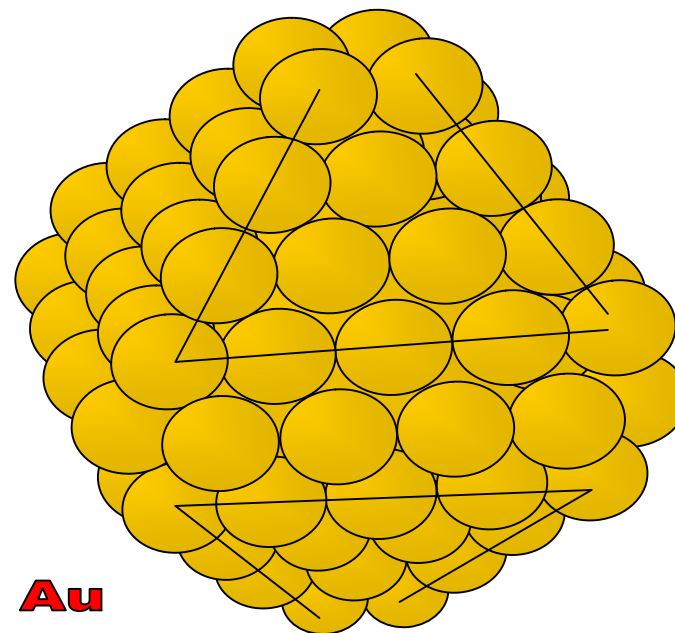
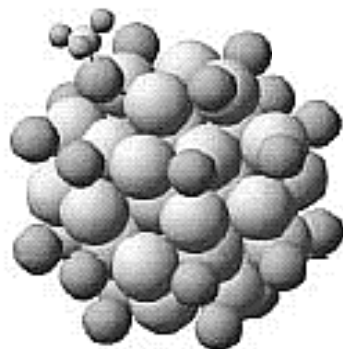
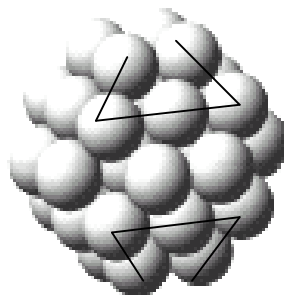
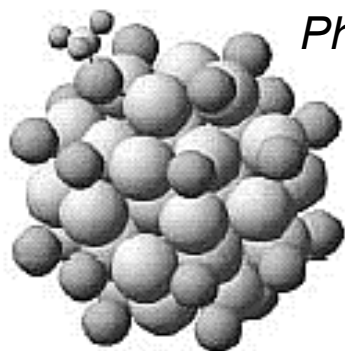


Методы очистки: растворение, высаживание, хроматография

Аналитические приборы для оценки размера: TEM, EC-LC, GPC, UV-VIS

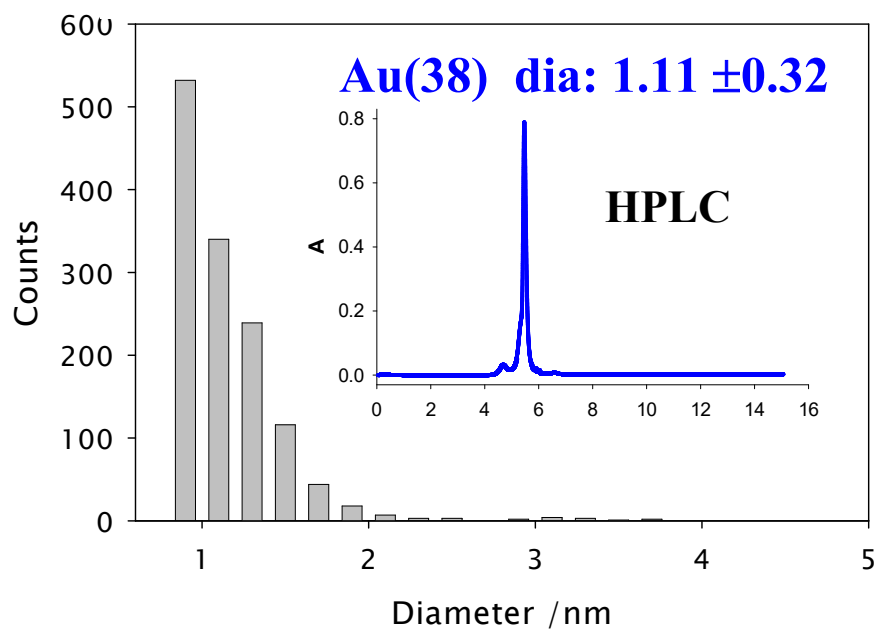
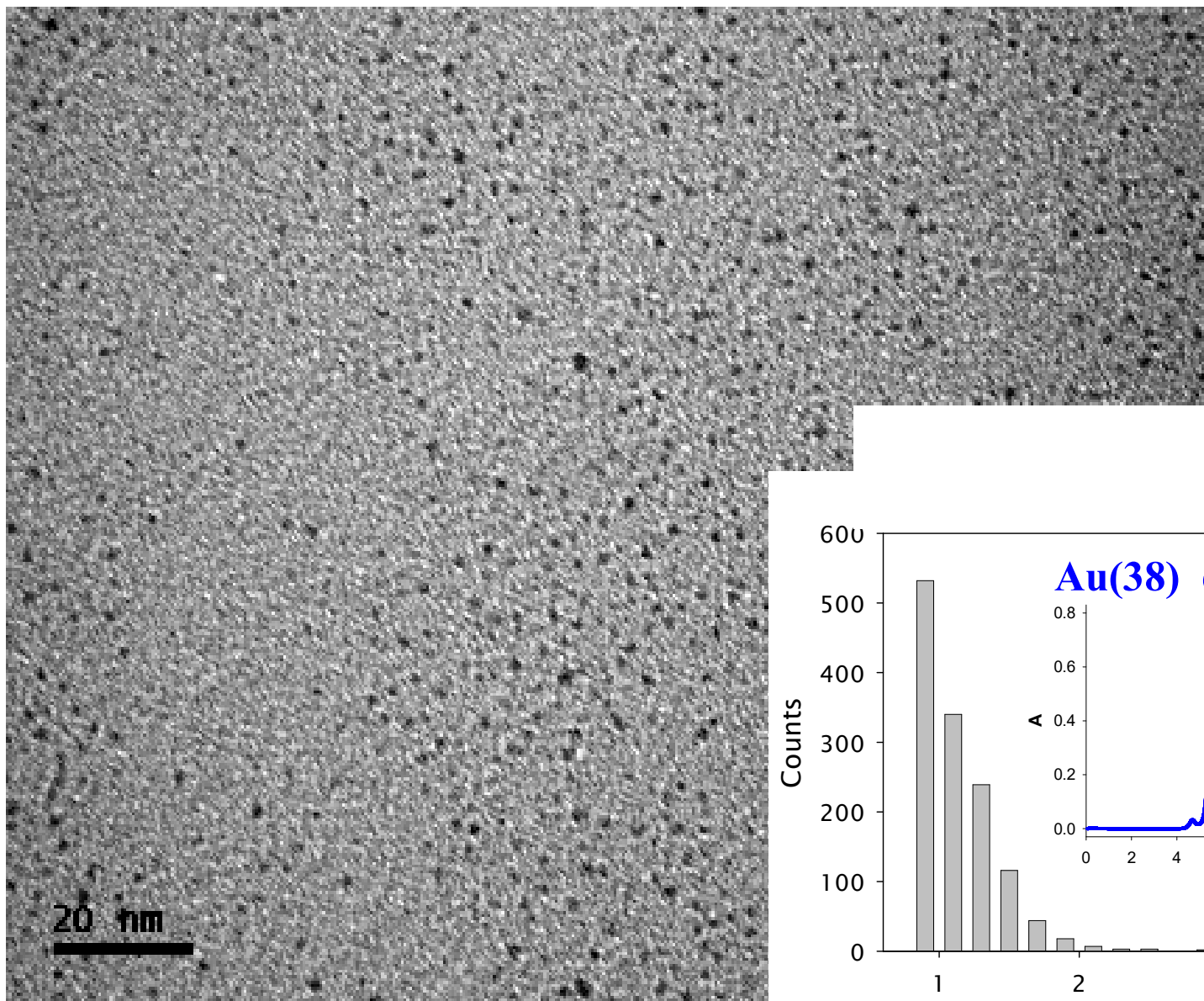


Häkkinen, H.; Barnett, R. N.; Landman, U.
Phys. Rev. Lett. **1999**, 82, 3264-3267

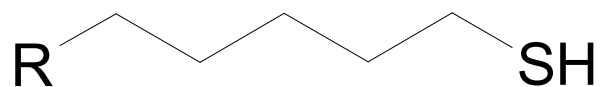


1.6nm Au
trunc octahedron
96 surface Au
44 internal
(SHOWN NAKED)

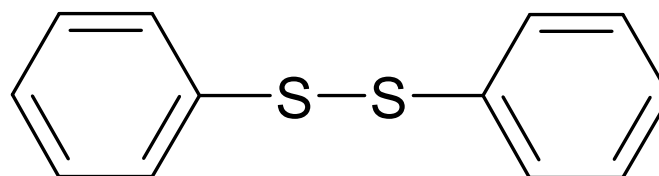
ПЭМ для $\text{Au}_{38}(\text{PhC}_2\text{S})_{24}$ MPCs; DIA. 1.11 ± 0.32



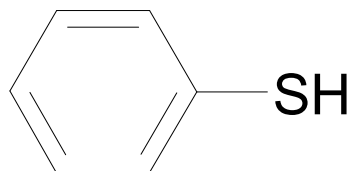
Серосодержащие соединения для стабилизации наночастиц золота



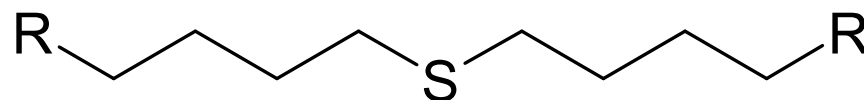
Тиолы



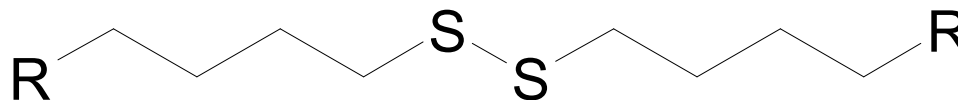
Диарилдисульфид



Тиофенол

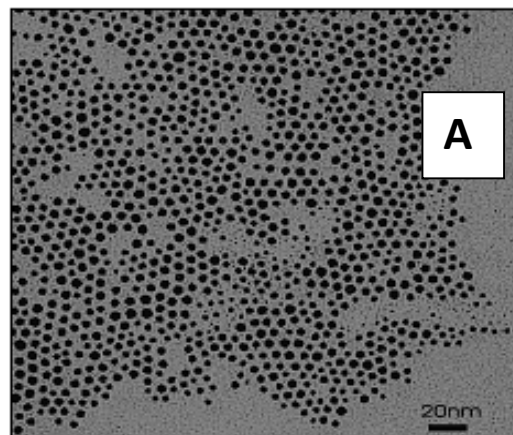
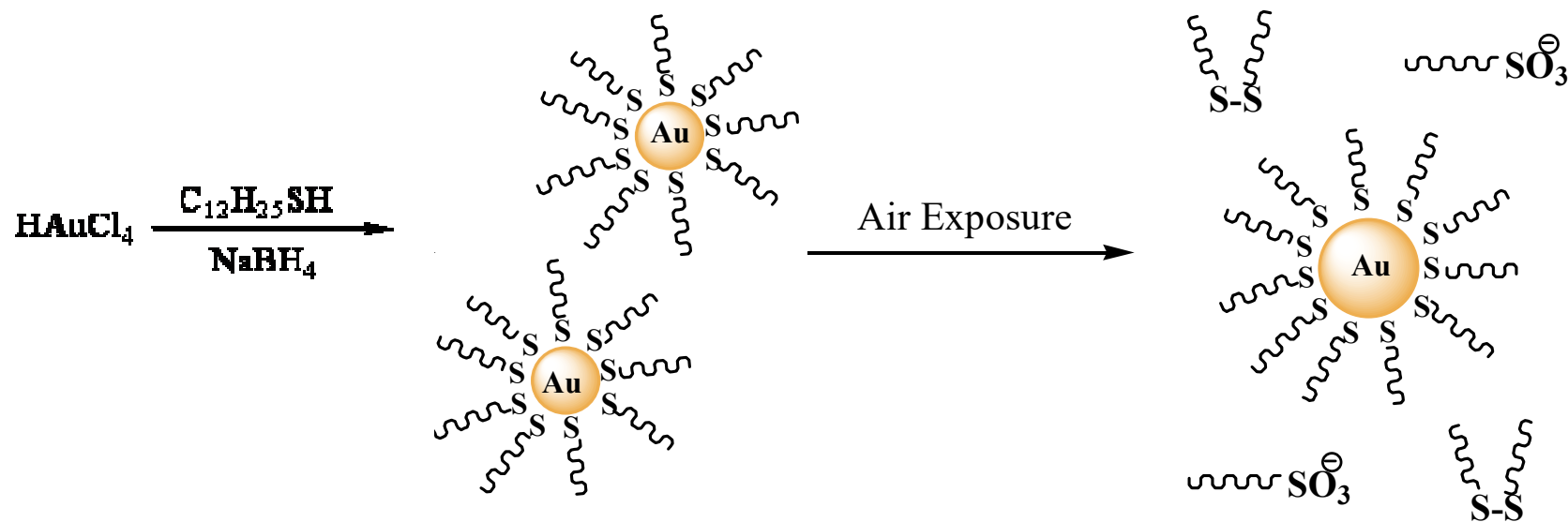


Диалкилсульфиды

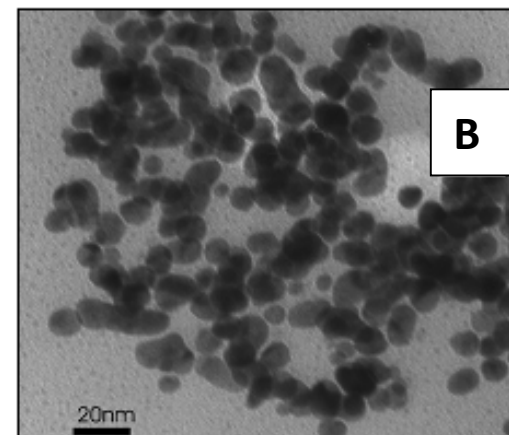


Диалкилдисульфид

Синтез наночастиц



$3.9 \pm 0.6 \text{ nm}$



$6.2 \pm 1.0 \text{ nm}$

П о л у ч е н и е з о л о т ы х н а н о с т е р ж н е й

- З а р о д ы ш е в ы й м е т о д
- Д в е с т а д и и : п о л у ч е н и е
з а р о д ы ш е й + р о с т

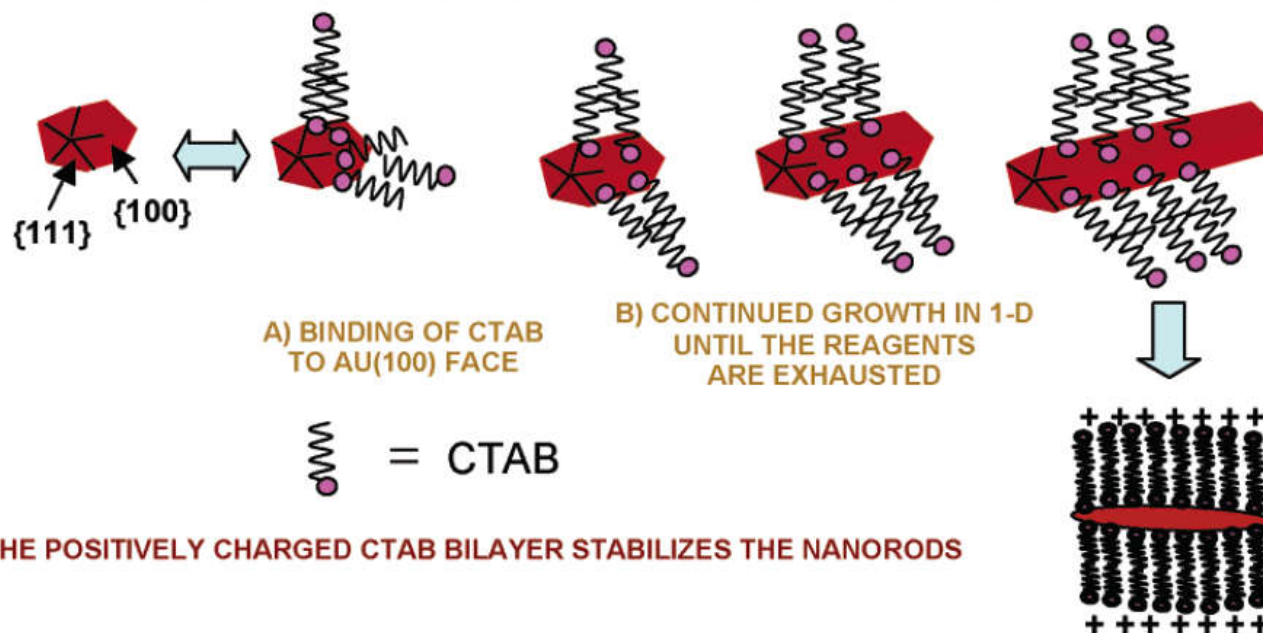
C. J. Murphy, T. K. Sau, A. M. Gole, C. J. Orendorff, J. L. Gou, S. E. Hunyadi, T. Li,
J. Phys. Chem. B **2005**, 109, 13857-13870

Механизм получения наностержня

STEP 1: SYMMETRY BREAKING IN FCC METALS



STEP 2: PREFERENTIAL SURFACTANT BINDING TO SPECIFIC CRYSTAL FACES



Получение золотых наностержней

I. Synthesis of seed

2.5×10^{-4} M HAuCl_4 +
 2.5×10^{-4} M Na-citrate



+

0.6 mL 0.1 M
Ice-cold aq NaBH_4



Gold nanoparticle seeds
(~ 4nm diameter)

II. Stock solution

Stock solution
 2.5×10^{-4} M HAuCl_4
+ 0.1 M CTAB

=

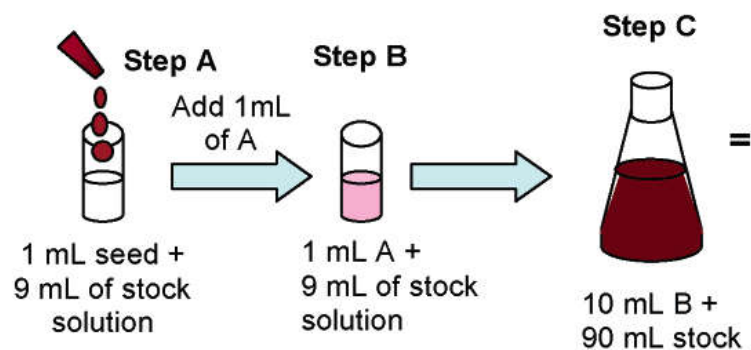


Addition of
Ascorbic acid



Reduction
of Au^{3+} to
 Au^{1+} results
in disappearance
of color

II. Three step protocol for nanorod synthesis



П о л у ч е н и е з о л о т ы х

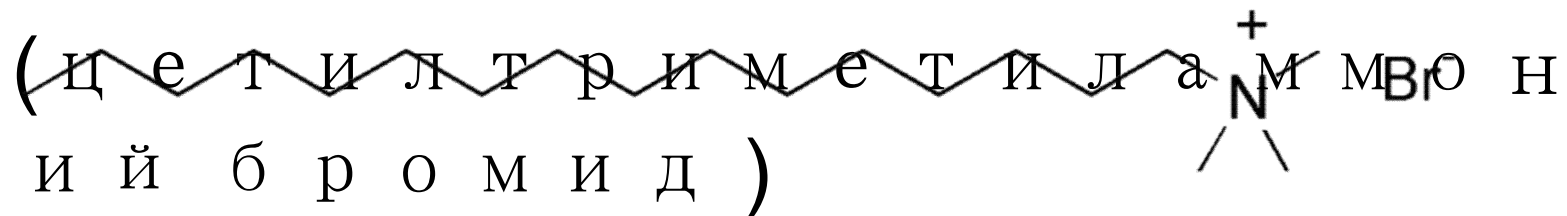
н а н о с т е р ж н е й

- Ф а к т о р ы в л и я ю щ и е н а
р о с т

1. Р а з м е р з а р о д ы ш а

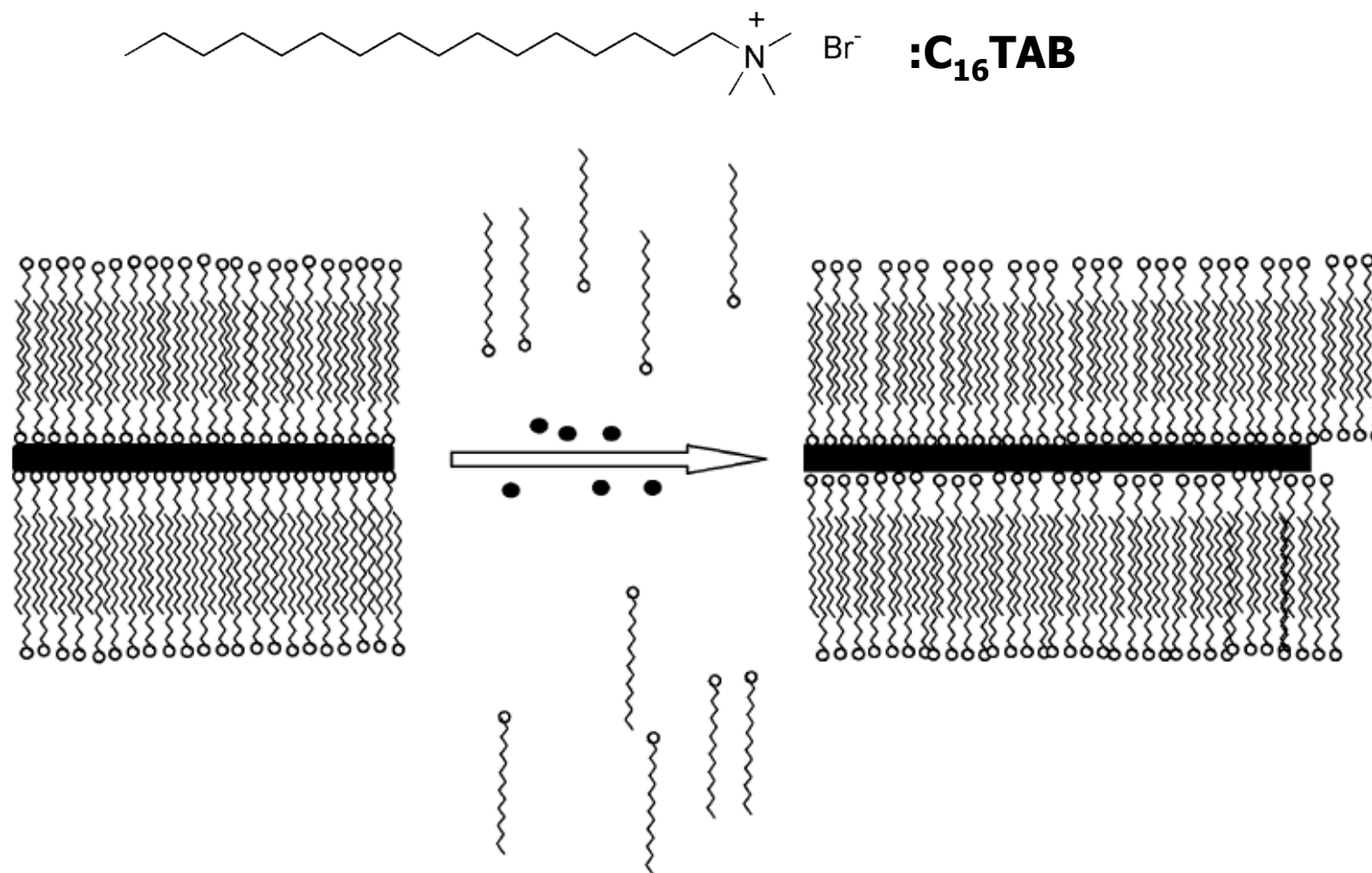
2. Р а з м е р “ х в о с т а ”

СТАВ

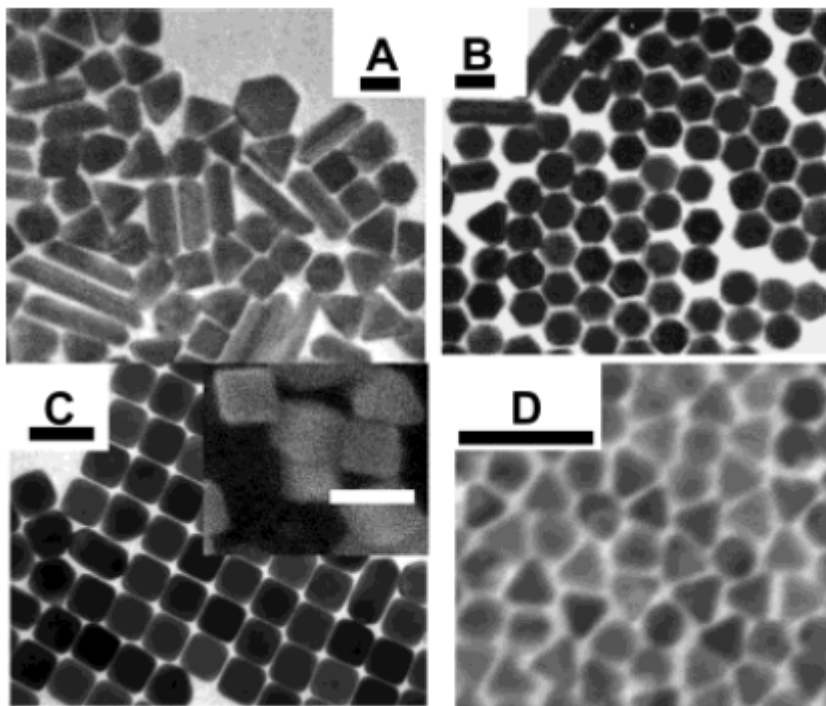


М е х а н и з м п о л у ч е н и я н а н о с т е р ж н я

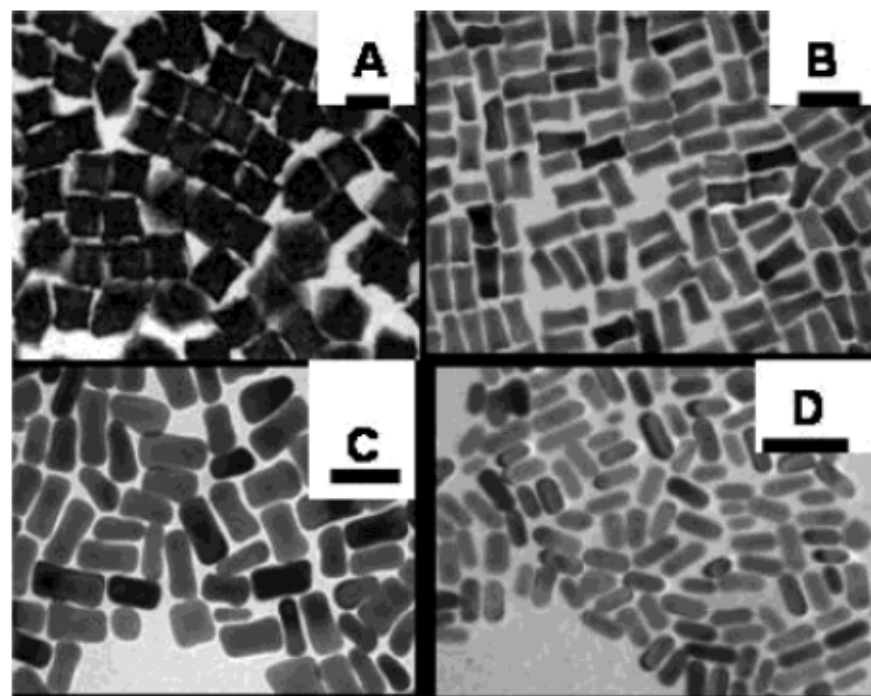
“Zipping” fashion formation of gold nanorods



Получение наночастиц разной формы



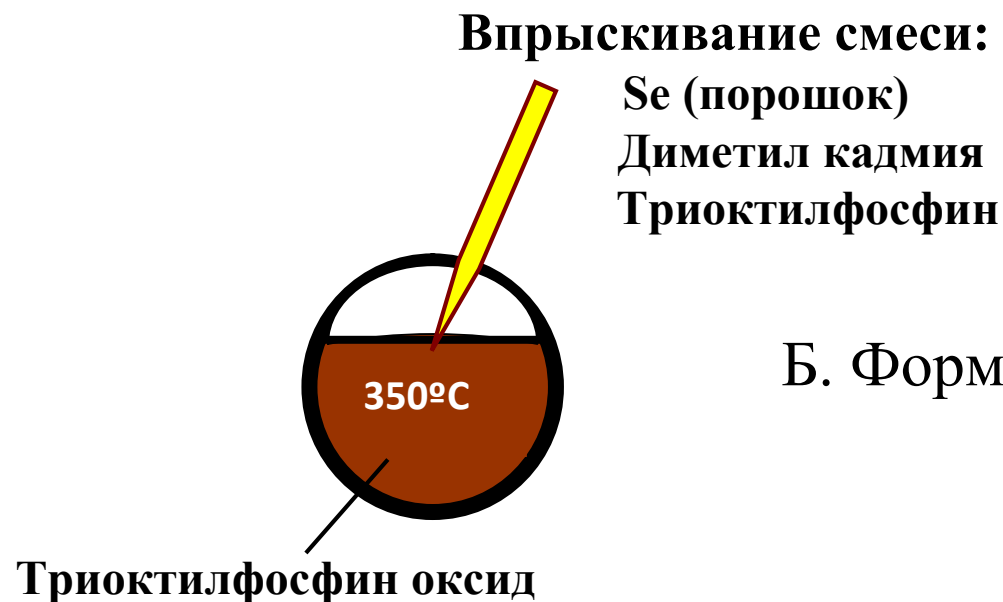
[AA] increases from A to C and seed concentration increases from C to D. Scale bar = 100 nm



TEM images showing cubic to rod-shaped gold particles produced with low AA concentration in the presence of small quantity of silver nitrate. [CTAB] is increased (A) to (B, C, D). [Au³⁺] decreases from B to C, and seed concentration increased form C to D. Scale bar = 100 nm

Синтез CdSe/ZnS нанокристаллов

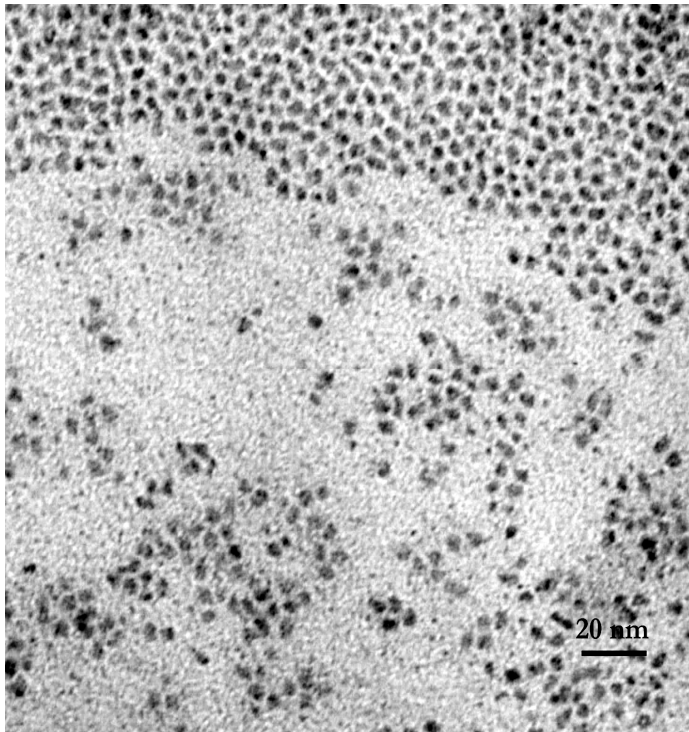
А. Формирование CdSe ядер нанокристаллов



Б. Формирование ZnS оболочки

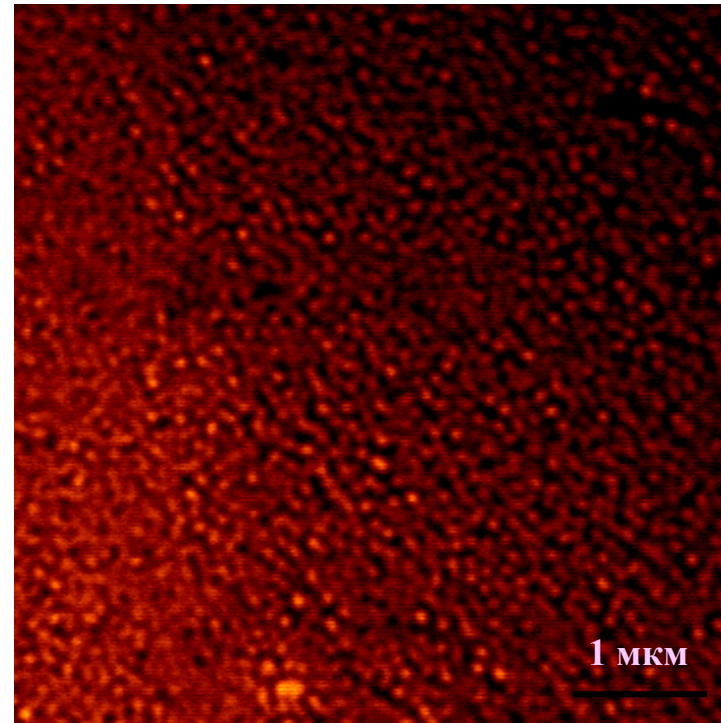


Микроскопическое и флуоресцентное изображения CdSe/ZnS нанокристаллов



**Электронная (ПЭМ) микрофотография
CdSe/ZnS нанокристаллов**

Нанокристаллы осаждены на коллодиевую
пленку из раствора в гептане.
Микроскоп JEOL JEM-100CX



**Флуоресцентное изображение
нанокристаллов**

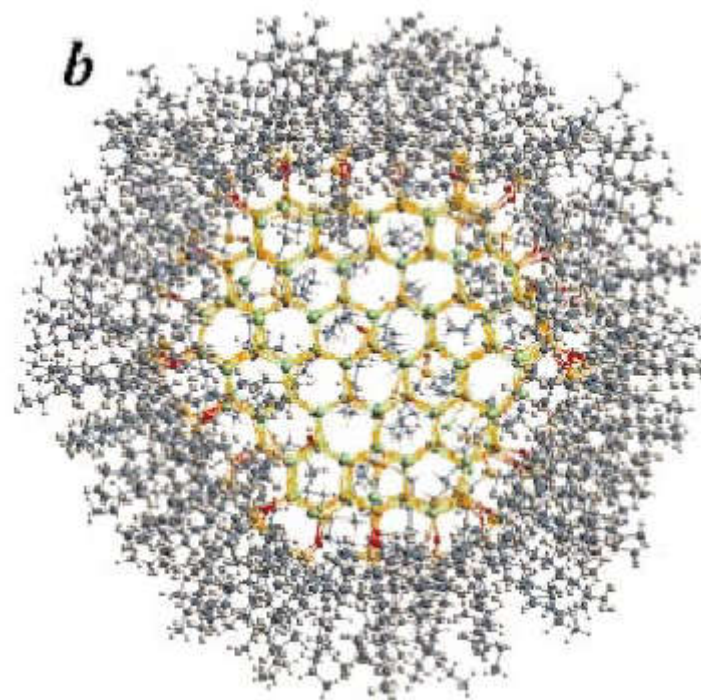
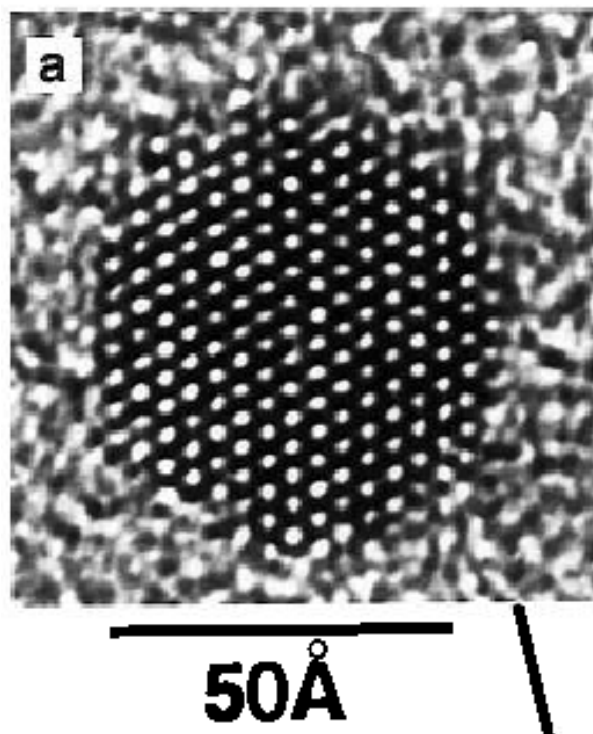
Нанокристаллы осаждены на поверхность стеклянного
слайда. Микроскоп Nikon Diaphot 300.
Возбуждение – 480 нм, эмиссия – 590 нм.

Структура CdSe нанокристаллов

Гексагональная упаковка, кристаллическая структура – вурцит

Расстояния между атомами Cd – Se = 2,5 Å

(в случае атомов Zn – S = 2,2 Å)

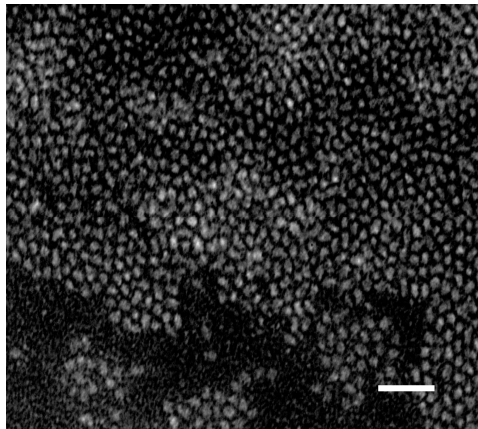


a. Электронная микрофотография (ПЭМ) CdSe нанокристалла.

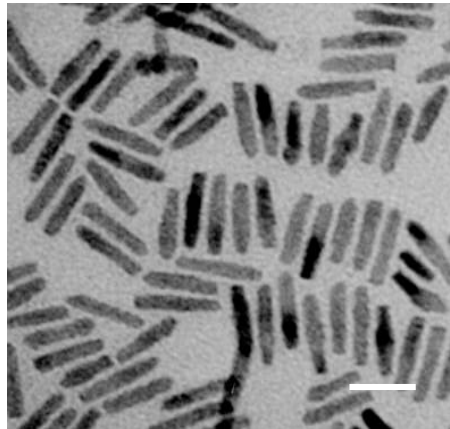
b. Структура CdSe нанокристалла, покрытого слоем триоктилфосфин оксида (ТОРО).

Структура рассчитана методом молекулярной механики. Атомы Cd показаны оранжевым, Se – зеленым, С – серым. Вид со стороны плоскости 001 (снаружи слой атомов Se, молекул ТОРО с этой стороны нанокристалла практически нет).

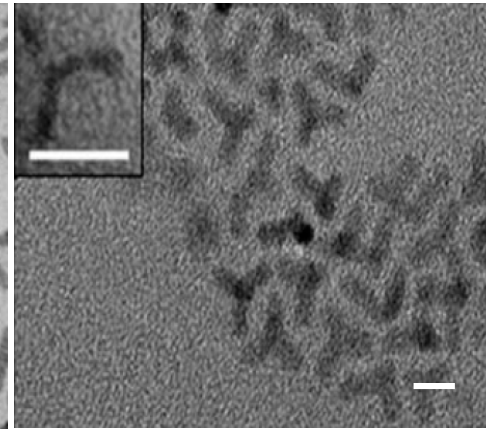
**Варьируя условия синтеза,
можно получать нанокристаллы разной формы**



CdSe/ZnS
нанокристаллы
сферической формы
(quantum dots - QDs)
диаметр 3,5 нм



CdSe нанокристаллы
стержневидной
формы (quantum rods
- QRs)
диаметр – 4 нм,
длина – 20 нм



Нанокристаллы в
форме тетраподов
(метка - 20 нм).

Магнитные материалы на основе соединений железа

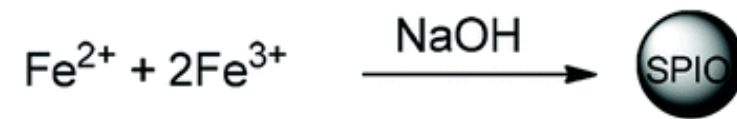
- **Магнетит (Fe_3O_4)**
- Ферриты ($\text{MeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$;
• $\text{Me} = \text{Ni}, \text{Co}, \text{Mg}, \text{Zn}, \text{Mn}$)
- Маггемит ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$)
- Грейгит (Fe_3S_4)
- Гематит (Fe_2O_3)



История



1960s – Паппел, первые магнитные жидкости



1980 –Массарт, первый химический синтез наночастиц магнетита

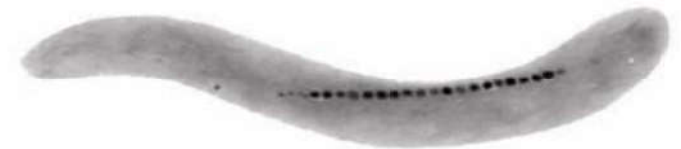
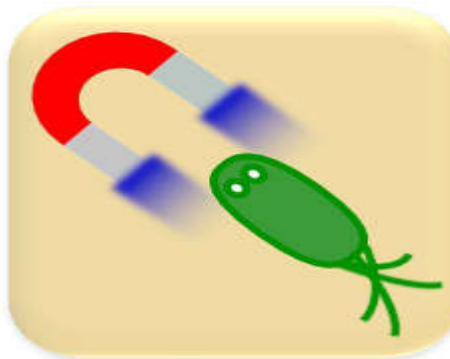
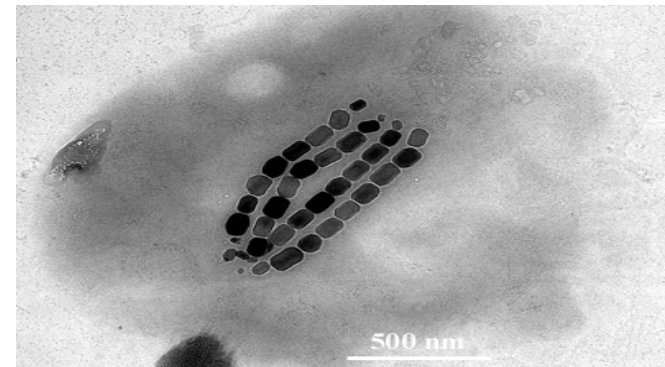
Магнитные материалы в природе

- Магнетит был впервые идентифицирован в зубах хитона Х. Ловенстамом (H.Lowenstam) в 1962 г. (морские моллюски класса полиплакофора (**POLYPLACOPHORA**))



Магнитотаксисные бактерии, 1975 - Р. Блэкмор

- Различная морфология
- Грамотрицательные прокариоты
- Магнитные частицы присутствуют в магнитосомах

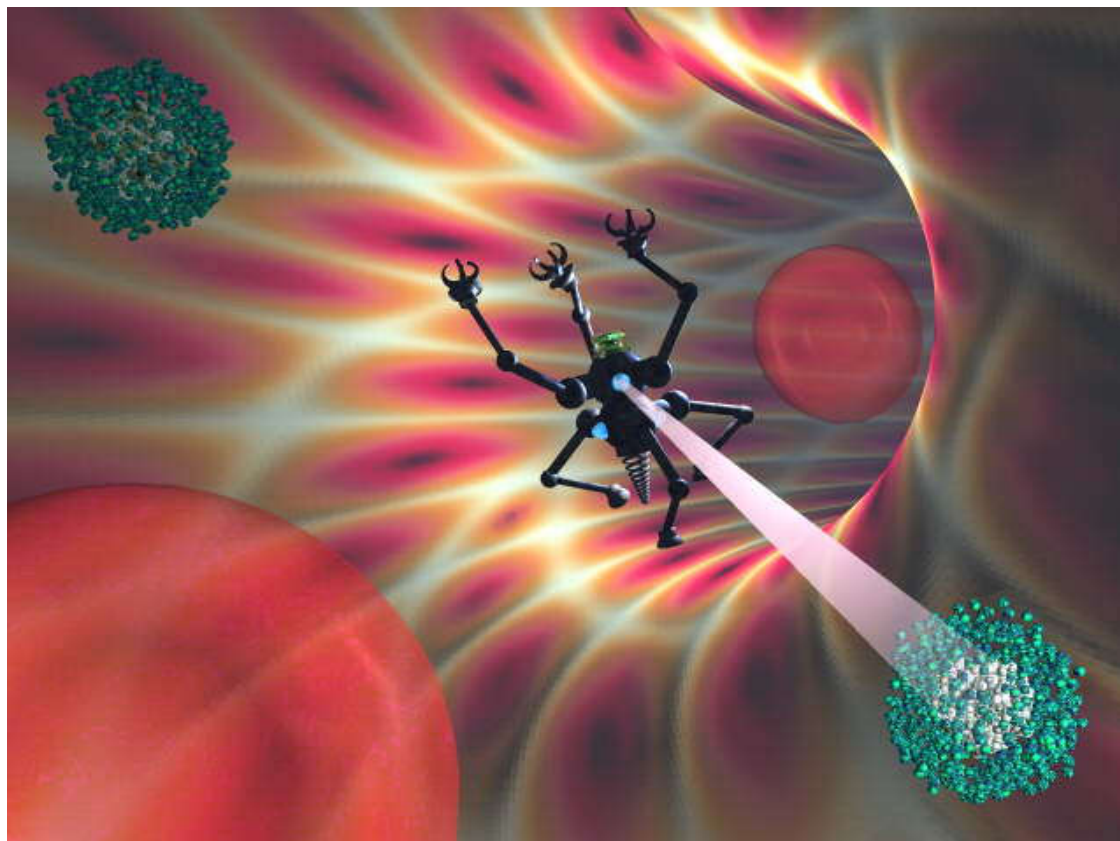


Три важных БИО!:

- Биосовместимость
- Биоразлагаемость
- Биомиметичность



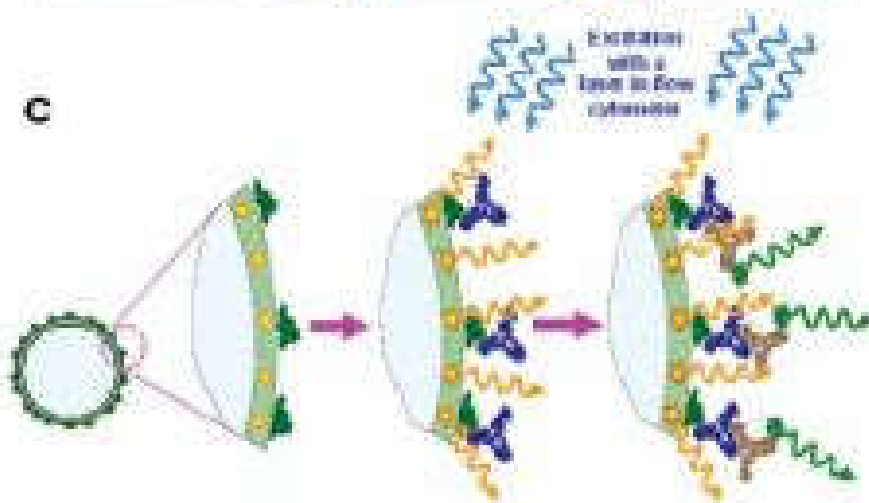
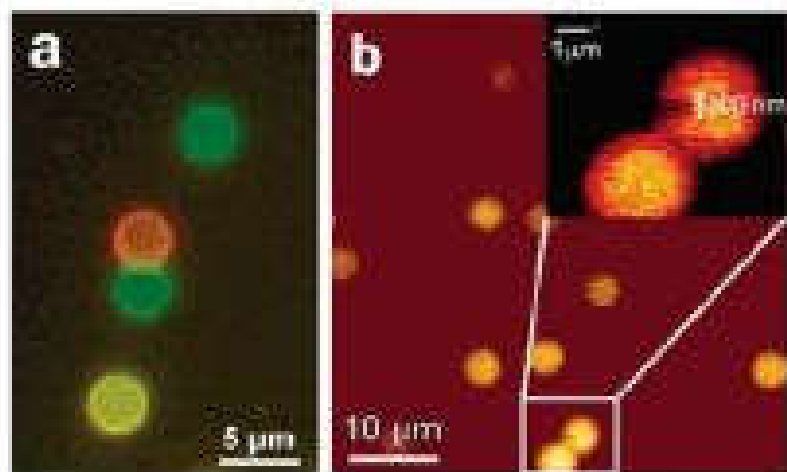
Нанотехнологии в медицине



Медицинское использование наноматериалов

- Диагностика**
- Доставка лекарств**
- Имплантированные наноустройства для автоматической диагностики и лечения**

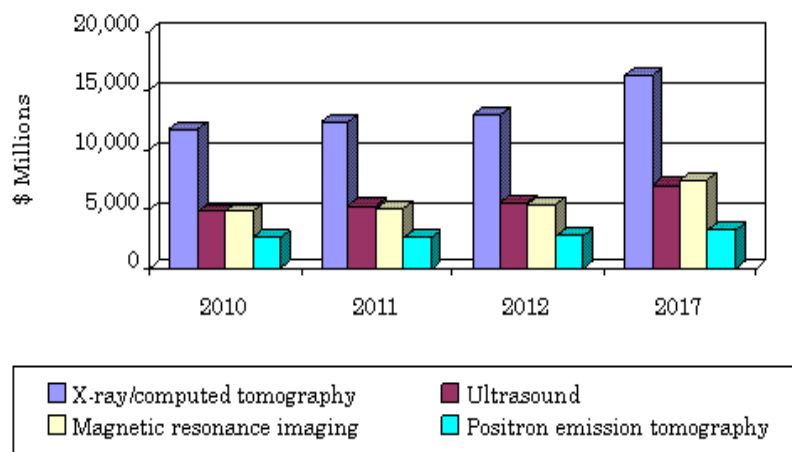
Иммунофлуоресценция



- Аутоиммунные заболевания обнаруживаются путем мониторинга антител. Например, водорастворимые нанокристаллы ZnS / CdSe / полиэлектролит были покрыты покрывают соответствующим антигеном. Сыворотка крови облучается УФ-лазером, индуцирующим флуоресценцию
- Флуоресценция в присутствии и в отсутствие антител отличается пропорционально их концентрации.

Диагностика онкологических патологий

Диагностика онкологических заболеваний в мире



Применение контрастных агентов для МРТ диагностики

До введения КА

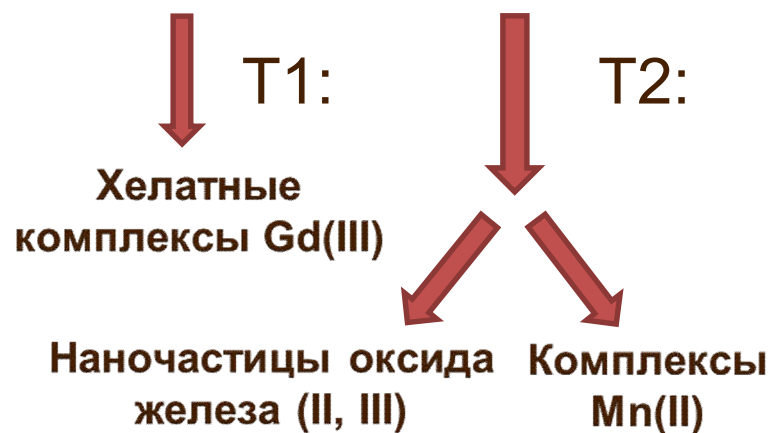


После введения КА



T2-взвешенное изображение печени человека до и после введения препарата Feridex на основе оксида железа (II, III)

Контрастные агенты



Препараты на основе Gd(III), Mn (II):

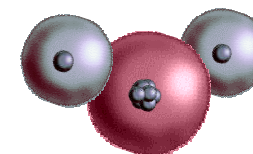
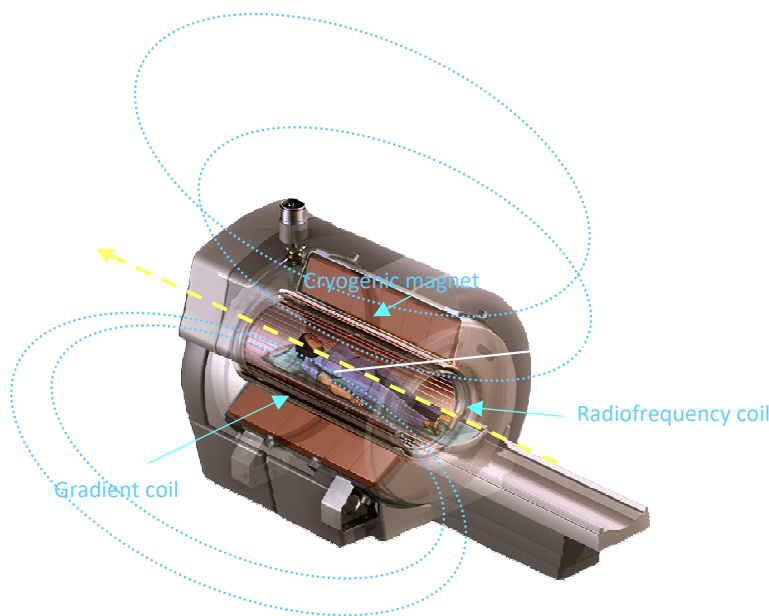
«Magnevist»	260\$
«Omniscan»	150\$
«Gadovist»	220\$
«Primovist»	290\$
«Teslascan»	400\$*

* - Средняя цена за 1 дозу

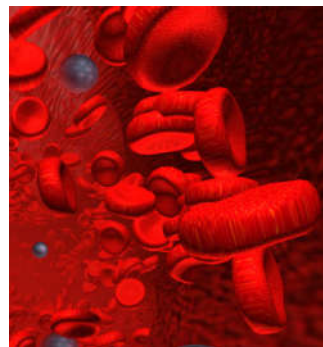
Мировой рынок контрастных агентов

Общий объем: 4 млрд. \$ в год

Производство в мире: Bayer Schering (Германия), Nyscomed (Норвегия), Guerbet (Франция),
Производство в России: **отсутствует**



Контрастные агенты на основе магнитных наночастиц



Рак молочной железы

Название	Покрытие	Орган
Ф е р и д е к с	Декастран	Печень
С и н е р е м	Декастран	Лимфатическая система, простата, шея, голова
Р е з о в и с т	Декастран	Печень
Кларискан	ПЭГ	Микрососуды опухолей
Люмирем		ЖКТ

Терапия онкологических патологий с использованием наночастиц

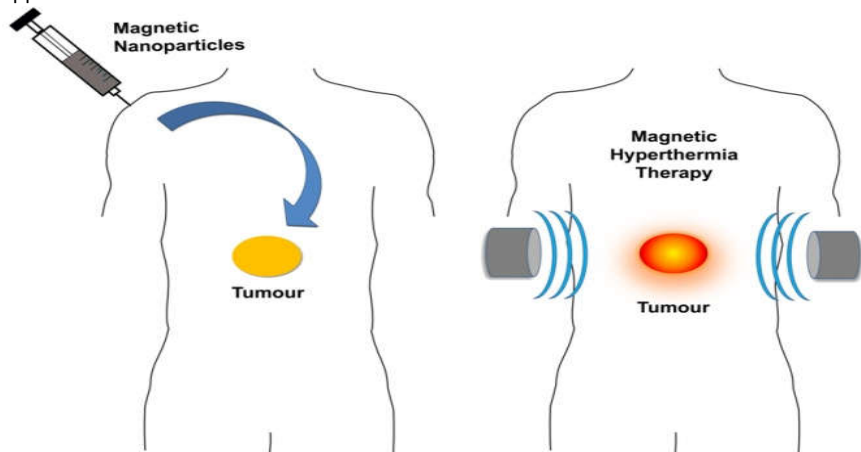
Доставка лекарств с использованием внешнего магнитного поля

Притяжение магнитных наночастиц внешним магнитным полем

Уменьшение дозы за счет накопления в опухоли:

- Менее токсично

Внутривенное введение



Professor Dante G. Scarpelli, M.D., Ph.D.
1927 –1998



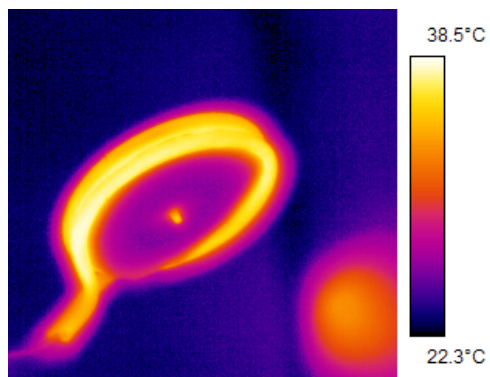
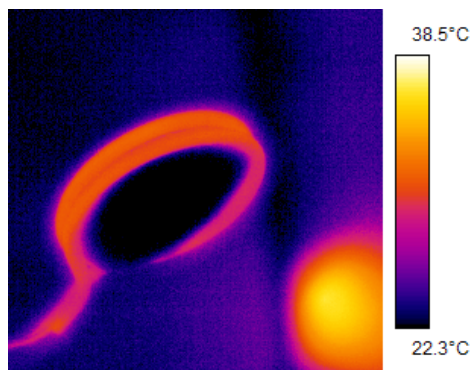
**Magnetic Microspheres: A Model System for Site
Specific Drug Delivery *in Vivo***
Experimental Biology and Medicine, 1978

Superparamagnetic nanoparticles for biomedical applications

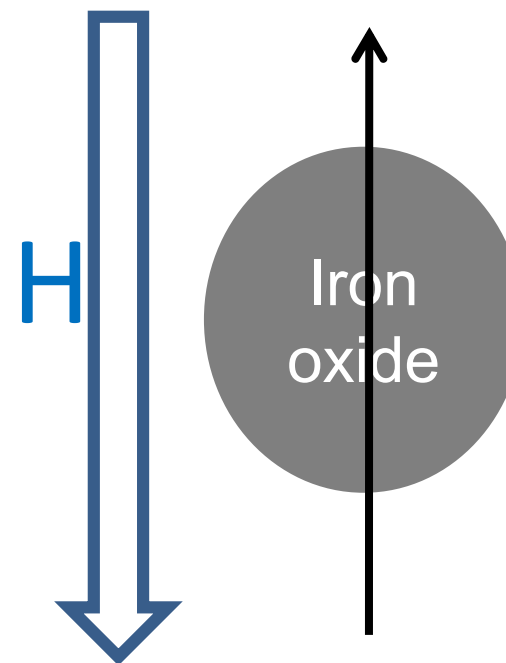
*Nanostructured Materials
for Biomedical Applications,
2009*

К сожалению такие параметры как физико-химические свойства загруженных наночастиц, напряженность магнитного поля, его геометрия, глубина нахождения очага, скорость кровотока и т.д. сдерживают данную технологию.

Магнитная гипертермия



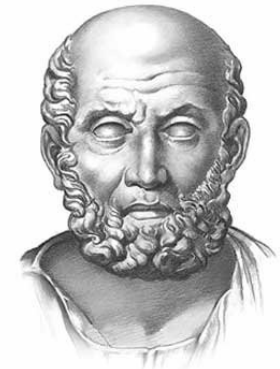
**Магнитные
наночастицы**



Магнитная гипертермия

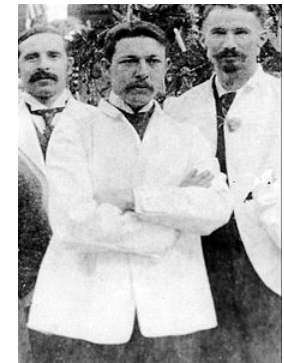
“Quae medicamenta non sanat; ferrum sanat. Quae ferrum non sanat; ignis sanat. Quae vero ignis non sanat; insanabilia reportari oportet. Hippocrates.”

«Что не исцеляет лекарство, то лечит железо, что не лечит железо, то лечит огонь, а чего огонь не излечивает, то должно считать неизлечимым»)



ГИППОКРАТ
460-370 до н. э.

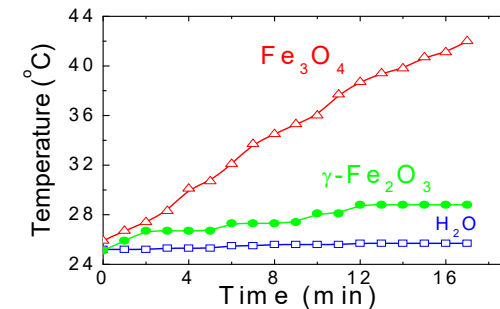
В 1893 году американский хирург Вильям Колей (William Coley) впервые использовал в медицинской практике неочищенный экстракт лизированных бактерий, получивший впоследствии название «Колей-токсина». С помощью данного препарата Колей провел курс терапии 894 пациентам с подтвержденным диагнозом «карцинома» или «саркома» и добился 45% увеличения пятилетней выживаемости больных по сравнению с традиционными для того времени способами лечения.



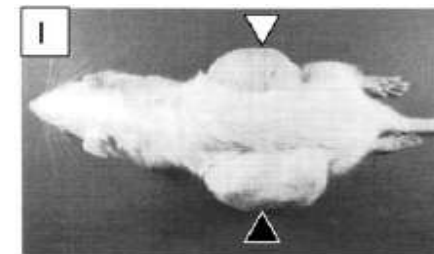
Магнитная гипертермия

- магнитные наночастицы в условиях приложенного внешнего переменного магнитного поля способны выделять энергию в виде тепла
- это приводит к разогреву до температур 42-46°C
- меняются свойства биомолекул, что приводит к гибели клеток

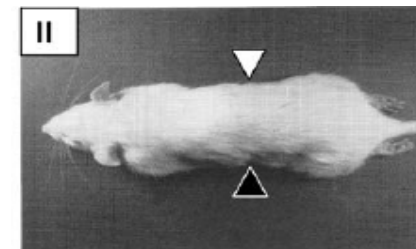
Ito A., Honda H., Kobayashi T. Cancer Immunol Immunother Res 2006 55; 320-328



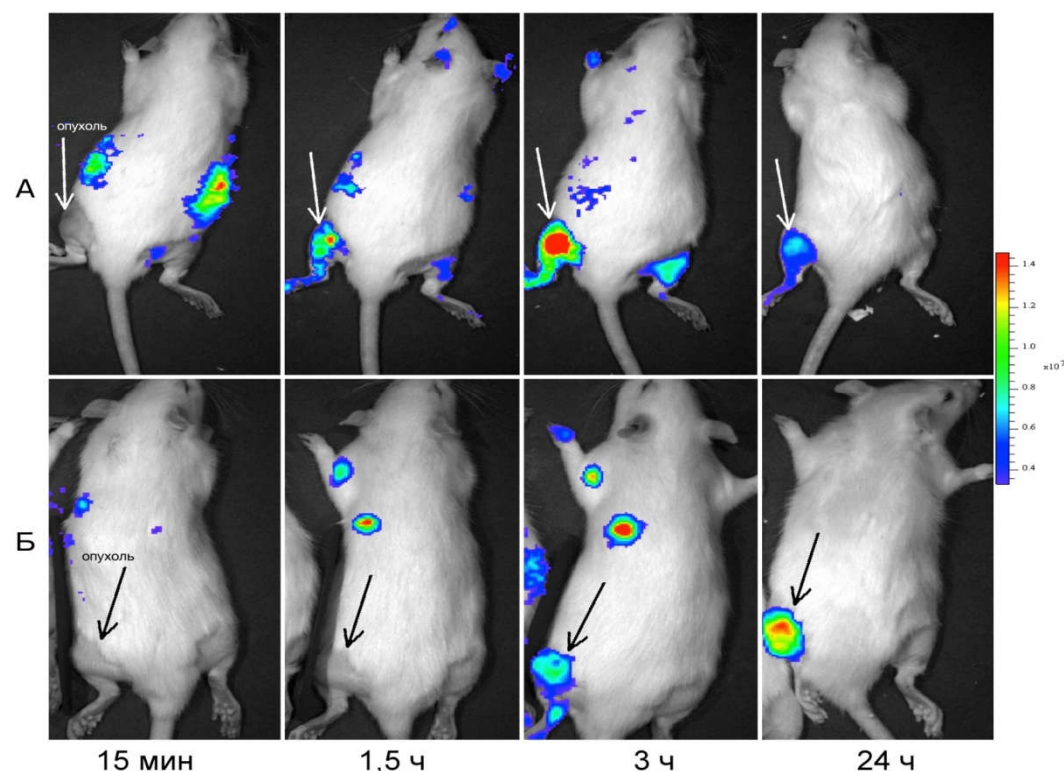
**До приложения
магнитного поля**



**После приложения
магнитного поля**



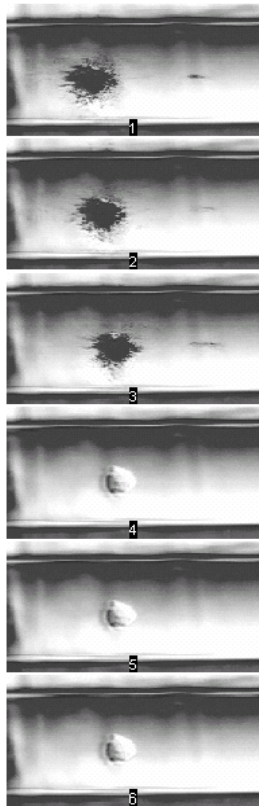
Безопасность применения:



Флуоресцентная визуализация опухоли у крыс с саркомой М-1. На фотографиях (А) представлены животные спустя 15 минут, 1,5, 3 и 24 часов после введения ФС, на рисунках (Б) - визуализация опухоли у животных с наноструктурированной формой препарата ФС-Au

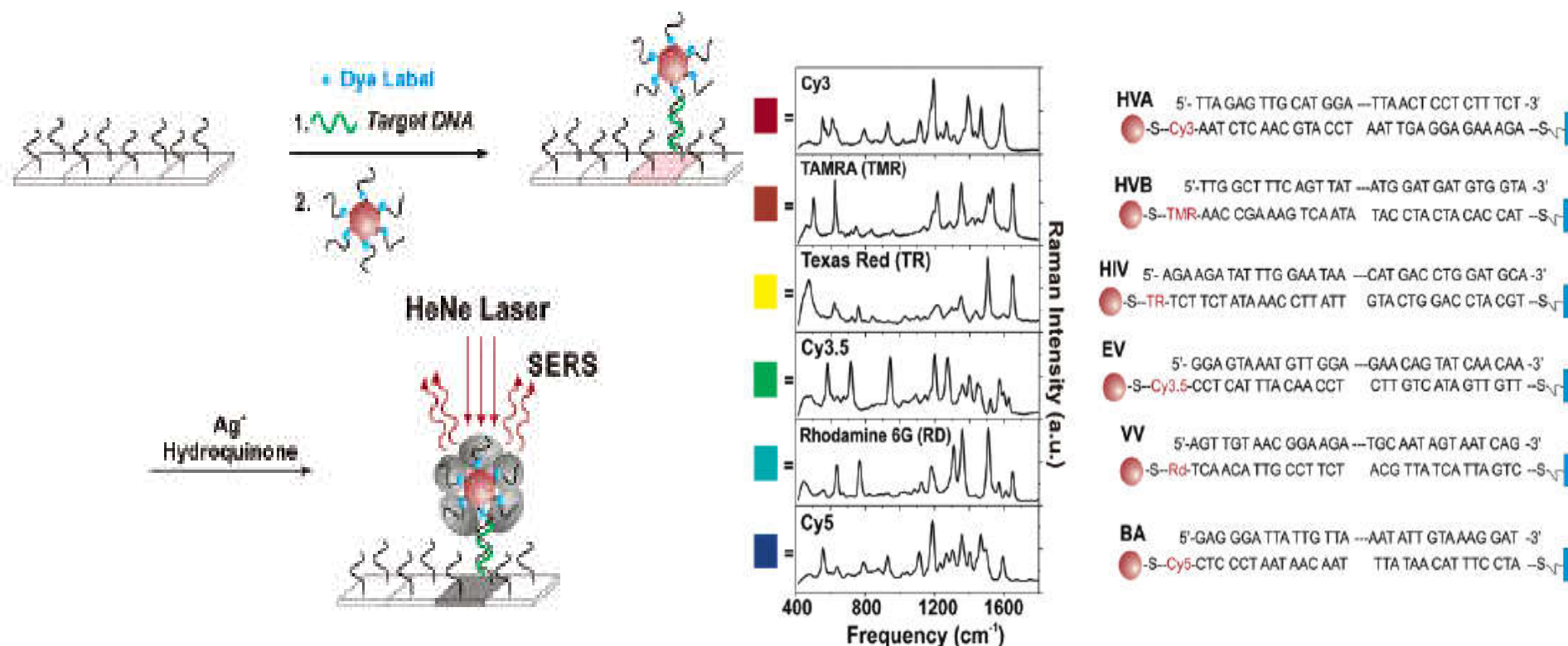
Частицы больше 200 нм накапливаются в селезенке. Меньше 10 нм быстро выводятся.
10-100 нм – идеальный размер
80-90% - печень; 5-8% - селезенка; 1-2% - костная ткань.

«Нанохирurgia»



Движение наночастиц можно регулировать различными способами (лазерн, магнитное поле и т. д). Существуют исследования, направленные на возможное применение «нанохирургии» этими методами.

Мультиплексное обнаружение агалитов



Олигонуклеотиды, комплиментарные к различным вирусам, маркируются различными красителями, прикрепленными к поверхности нанотрубки. Наличие специфического вируса определяется изменением флуоресценции соответствующего красителя. Чувствительность до 1 мМ для одиночного вируса или для множественной вирусной атаки.

Нано-чипы



Передний и задний вид чипа с 34 наноразмерными лунками (монета – для сравнения). Каждая из лунок способна содержать 24 нл препарата.

Можно производить чипы с более чем 1000 лунками.

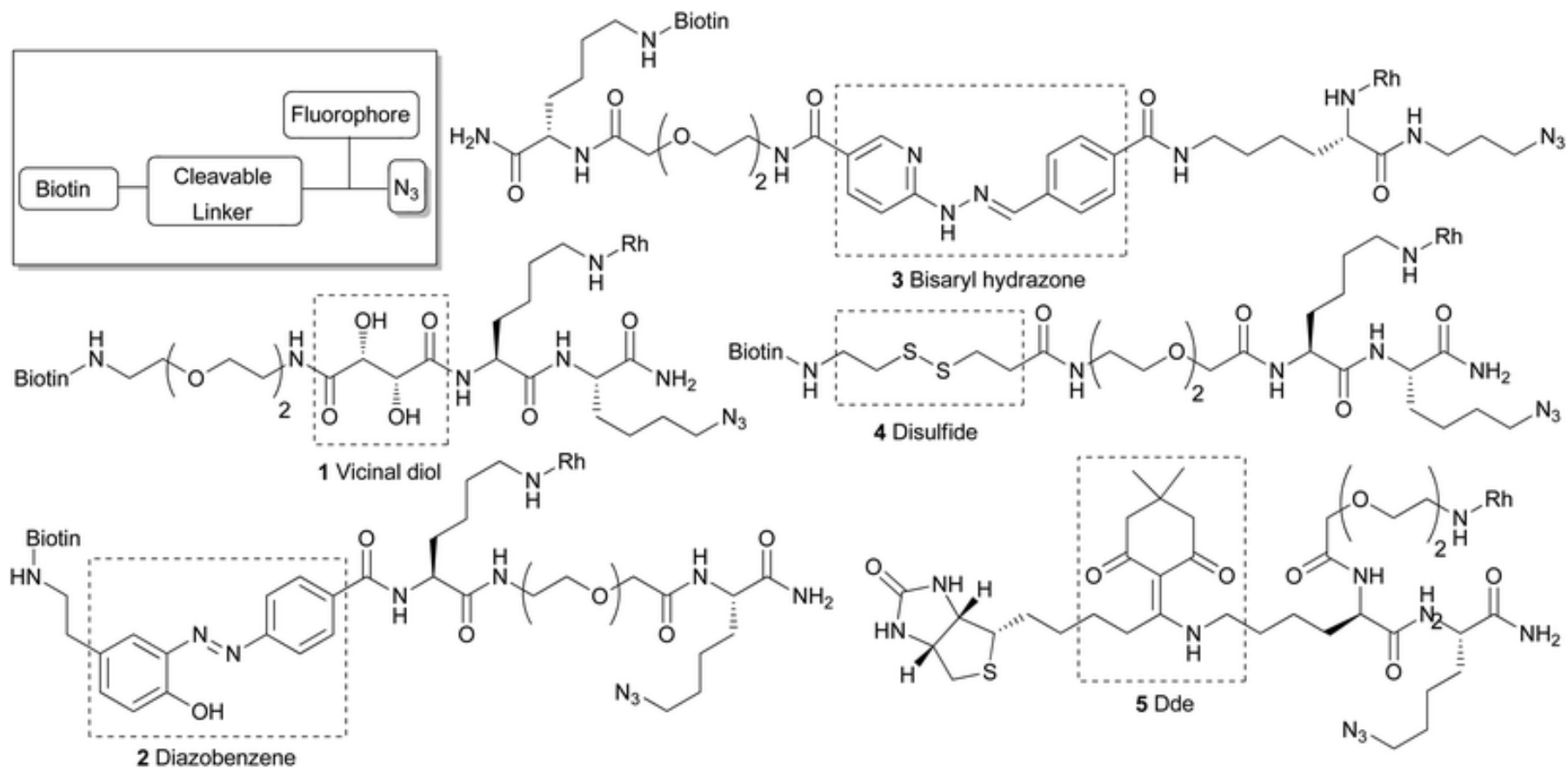
Перспектива: чипы с различными биосенсорами и различными препаратами. Когда датчик обнаруживает отклонение состава крови от «нормального состояния», высвобождается соответствующий препарат.

Динамическая ангиография

- Использование квантовых точек позволило провести динамическую ангиографию в капиллярах живых мышей.
- Глубина проникновения примерно вдвое большей глубины обычных ангиографических материалов, мощность облучения $\sim 1/5$ по сравнению с ними

Адресная доставка

- Ваня!



Полимеры

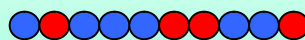
Composition



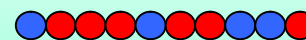
Homopolymer



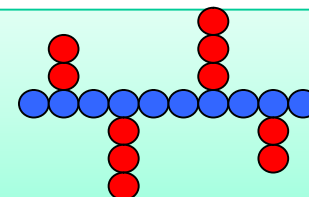
Block copolymer



Statistical Copolymer

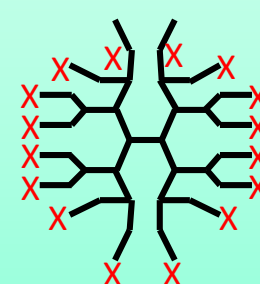
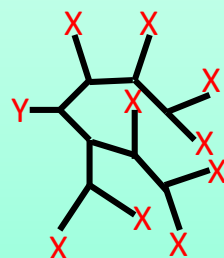
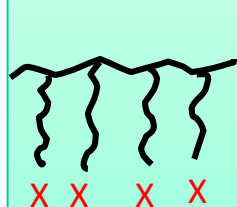
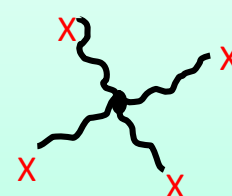
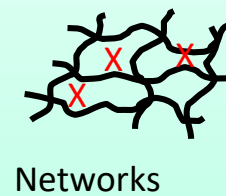
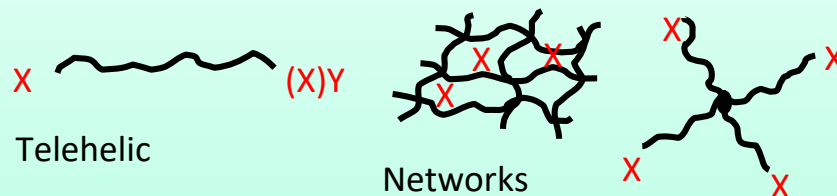


Gradient copolymer

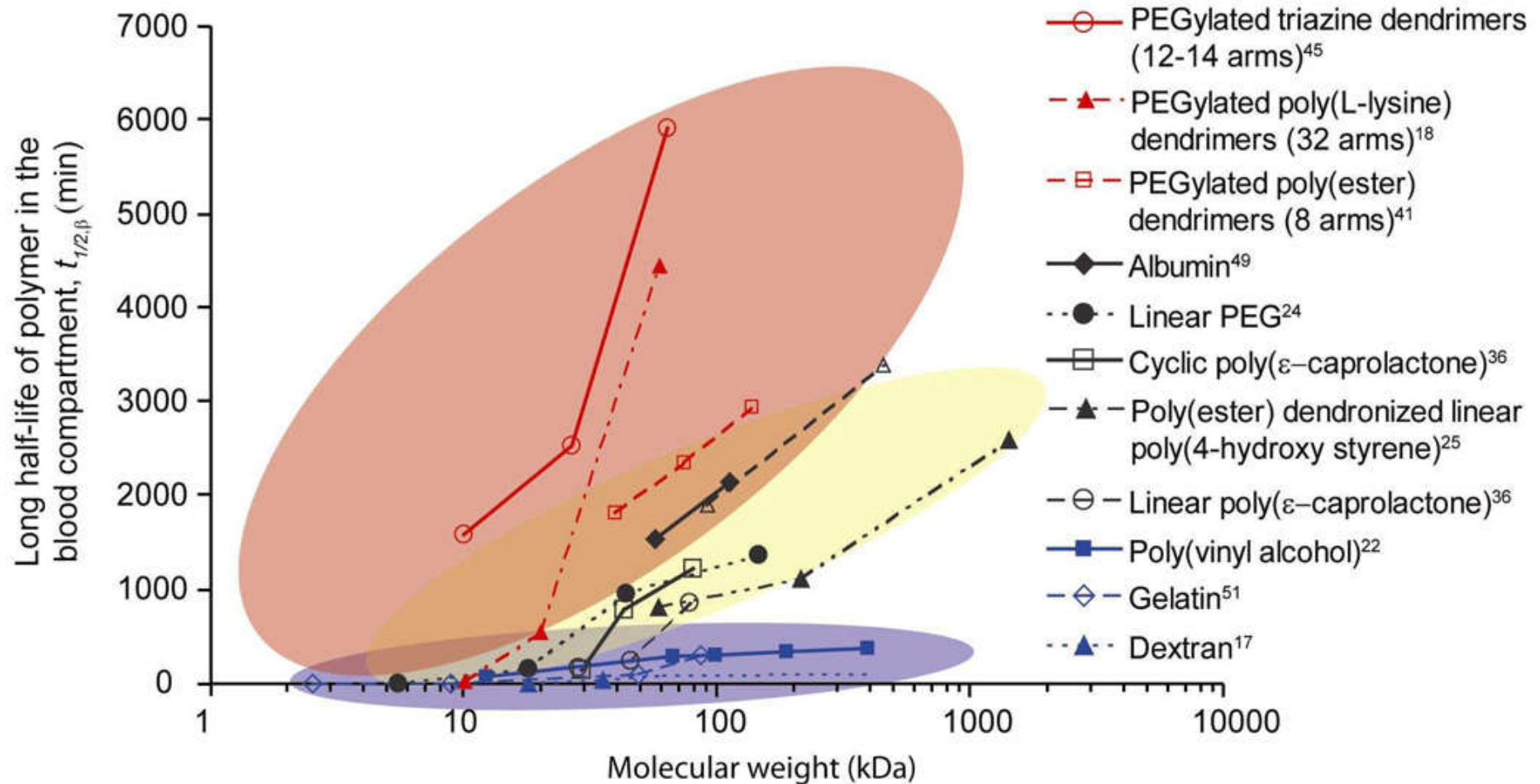


Graft copolymer

Topology and functionality



Polymer Circulation Time



Adopted and modified from: Fox M.E., Szoka F.C., Fréchet J.M.J. Acc. Chem. Res. 2009 42(8): 1141–1151. PMC2759385

Biodegradable Polymers PGA, PLA and PLGA

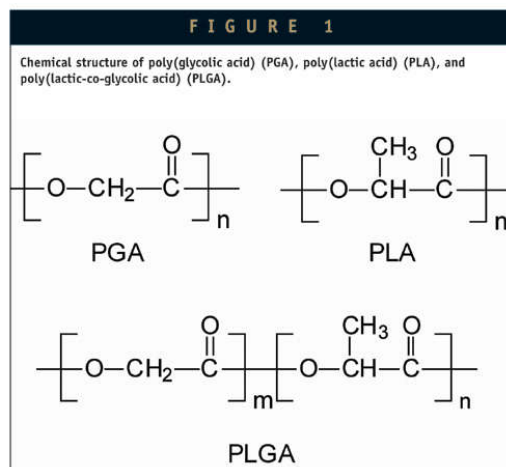


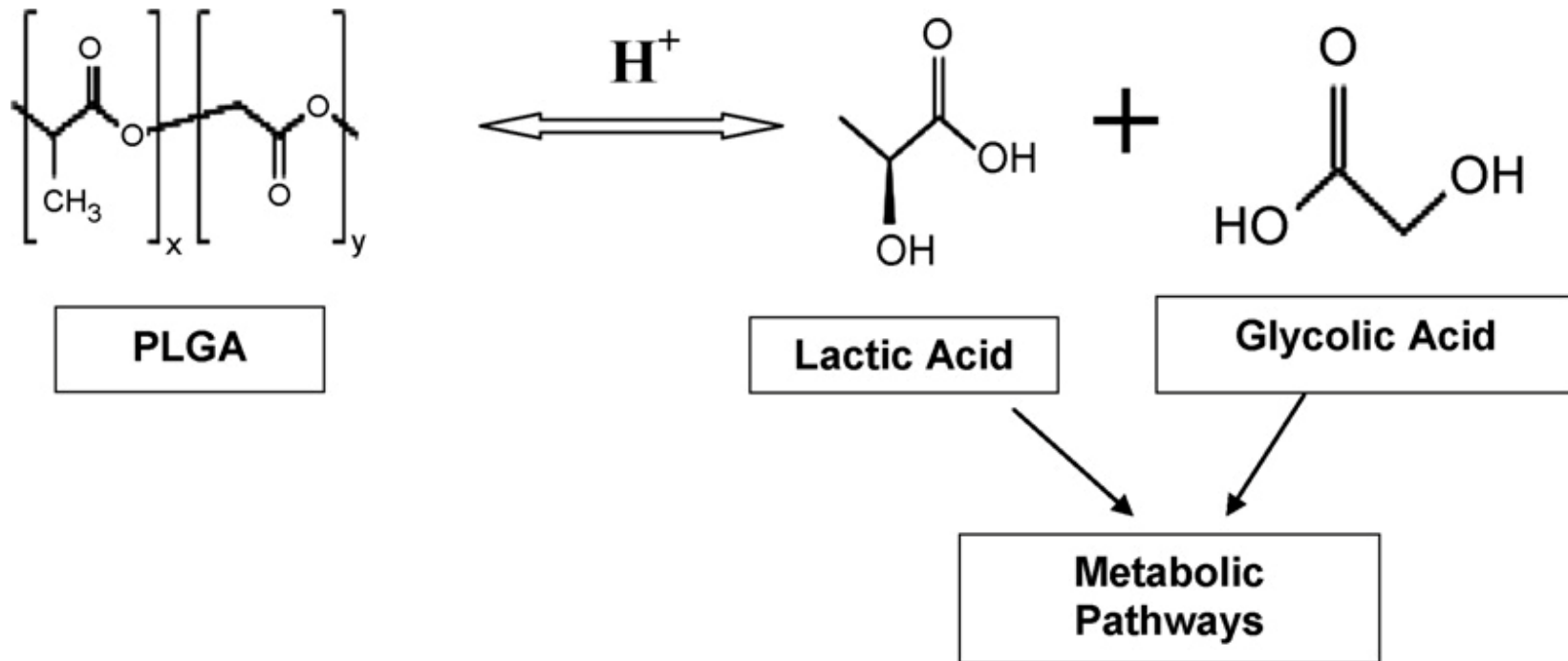
Table 1. Properties and applications of PGA, PLA, and PLGA^{1,22}

Polymer	Crystallinity	T _g (°C)	Degradation Rate ^a	Typical applications
PGA	Highly crystalline (T _m =225~230°C)	35 ~ 40	2-3 months	Suture, Soft anaplerosis
PLA (L form)	Semicrystalline (T _m =173~178°C)	60 ~ 65	> 2 years	Fracture fixation, Ligament augmentation
PLA (D, L form)	Amorphous	55 ~ 60	12-16 months	Drug delivery system
PLGA	Amorphous	45 ~ 55	1-6 months ^b	Suture, Fracture fixation, Oral implant, Drug delivery microsphere

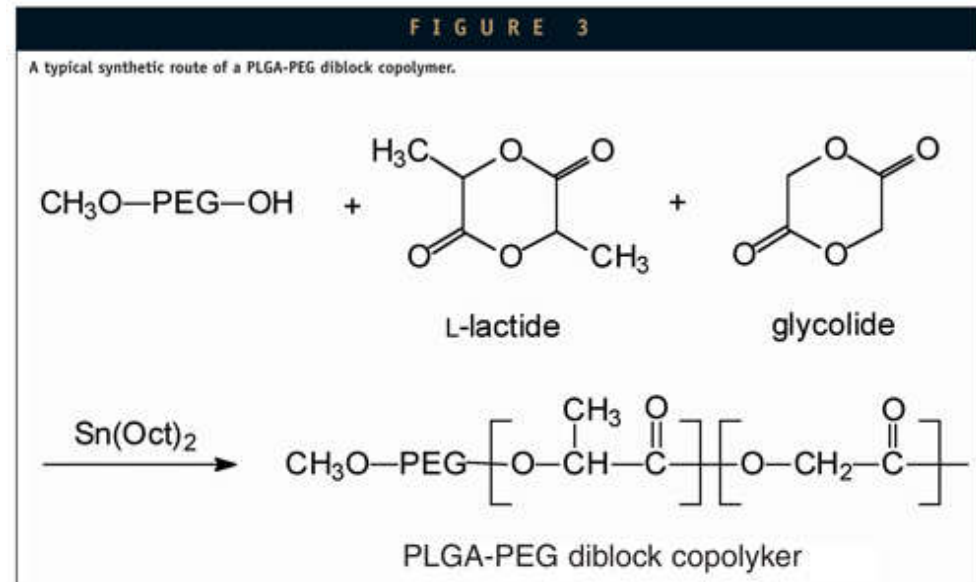
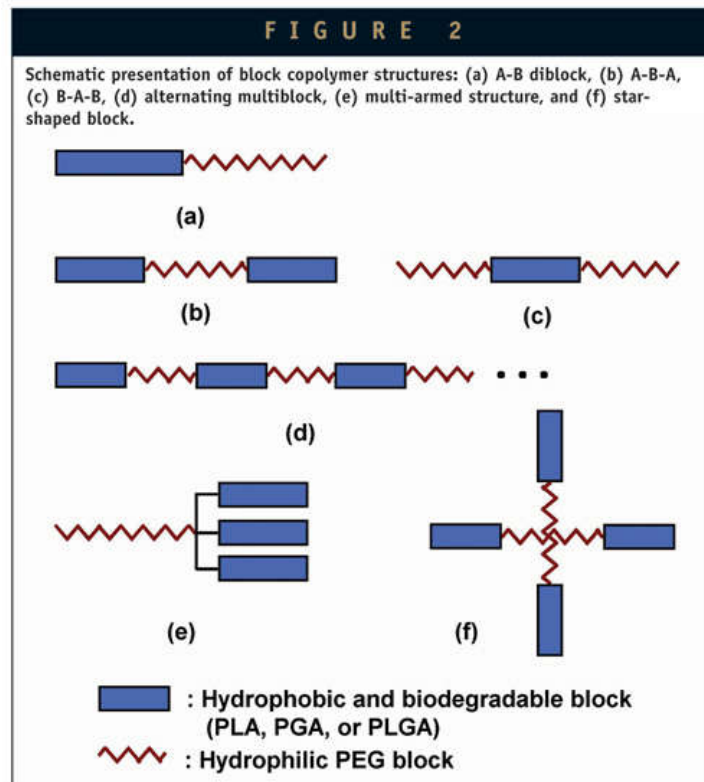
a. Rate depends on molecular weights of the polymers.

b. Rate may change according to the ratio of LA and GA.

Hydrolysis of PLGA



Biodegradable Polymers PGA, PLA and PLGA



Kinam Park, 2003

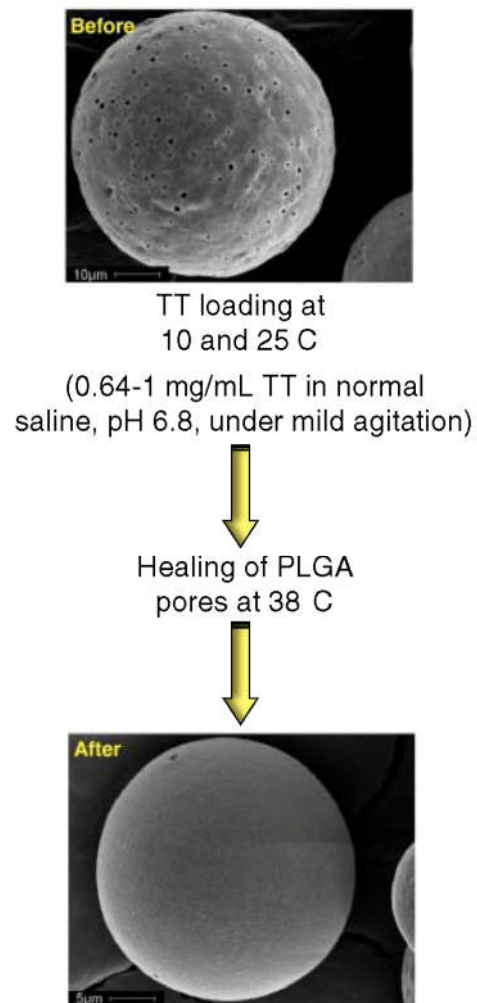
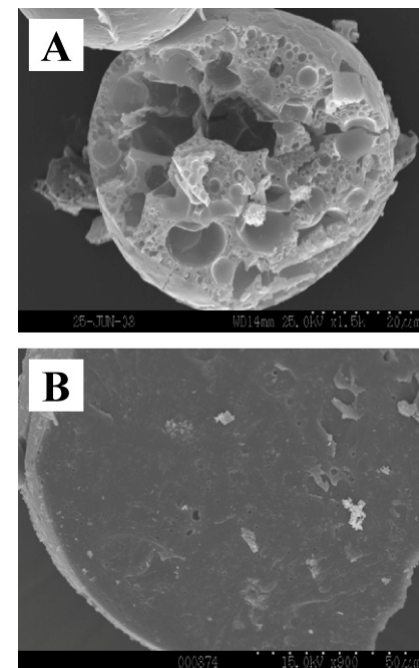


Fig. 4. Active self-healing microencapsulation of tetanus toxoid (TT) in PLGA microspheres. The surface morphology of 3.2 wt.% Al(OH)₃-PLGA-3.5 wt.% trehalose-5 wt.% diethyl phthalate microspheres before and after encapsulation of the antigen. Reproduced from [97] with permission.

Erosion over time



Kang and Schwendeman
MOLECULAR PHARMACEUTICS VOL. 4, NO. 1

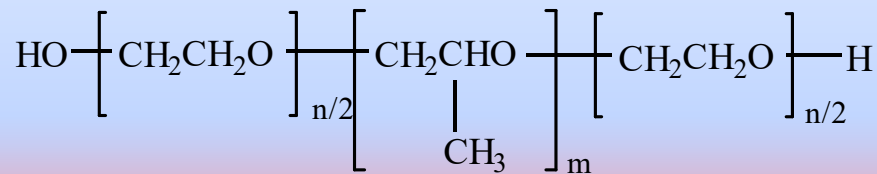
S.P. Schwendeman et al. / Journal of
Controlled Release 190 (2014) 240–
253

Applications of PLGA nanoparticles

- Vaccines
 - Target - Toll-like receptors, C-type lectins, Siglec, Claudins, $\alpha\beta$ 1 integrins, STAT3
- Drug delivery
 - Cancer - Paclitaxel, 9-nitro-camptothecin, doxorubicin, cisplatin, siRNA
 - CNS – superoxide dismutase, loperamide
 - (neuro) Regenerative – GDNF, VEGF
 - Cardiovascular – DNA
 - Infectious – Sparfloxacin, Gentamycin
 - Osteoporosis – Calcitonine
 - Diabetes - Insulin

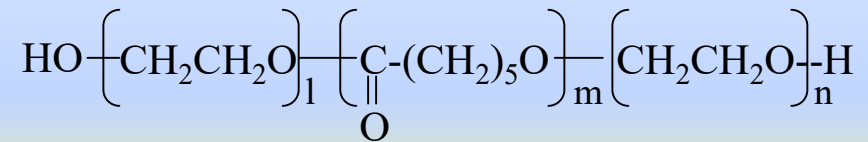
Examples of Block Copolymers

Poly(ethylene oxide)-*block*-Poly(propylene oxide)-*b*-Poly(ethylene oxide)



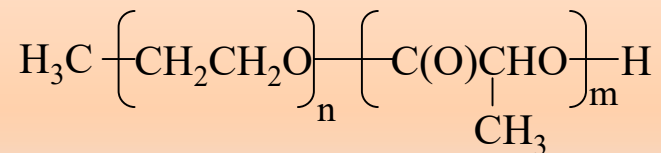
PEO-PPO-PEO; Ploxamer, Pluronic,

Poly(ethylene oxide)-*block*-Polycaprolactone-*block*-Poly(ethylene glycol)



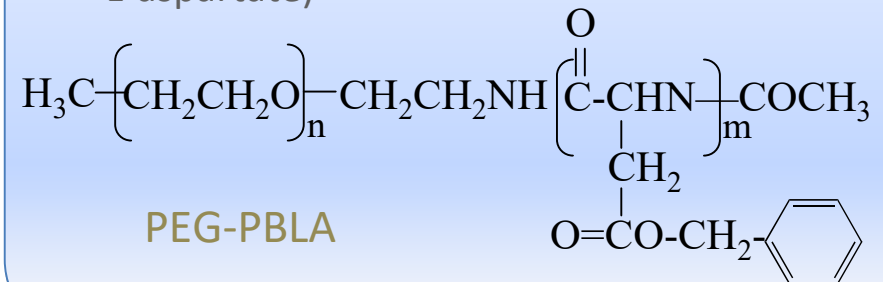
PEO-PCL-PEG

Poly(ethylene glycol)-*block*-Poly(D,L-lactide)



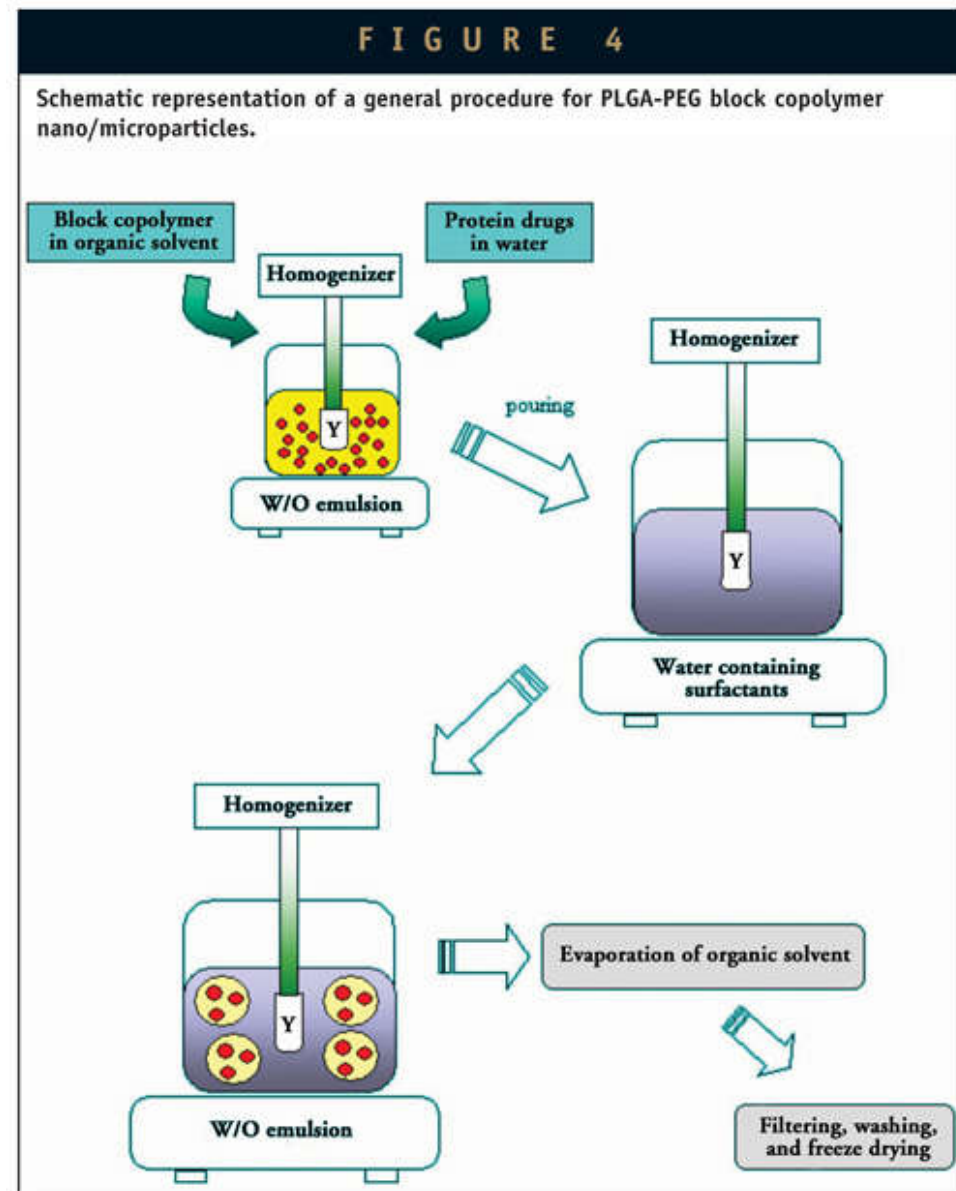
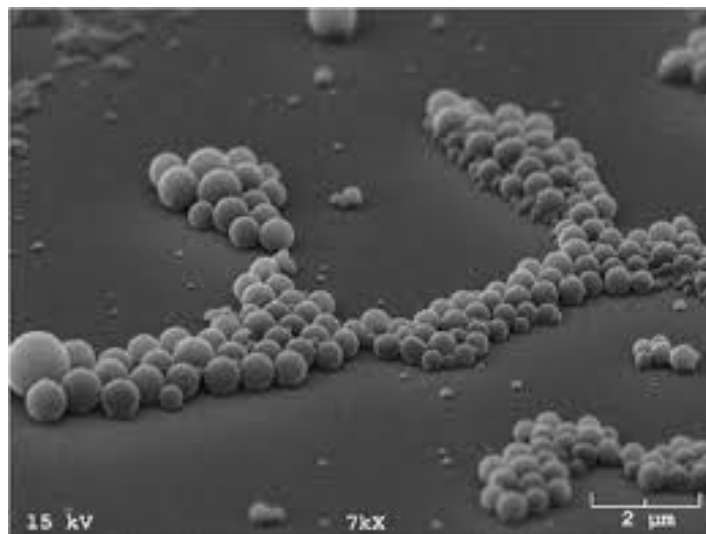
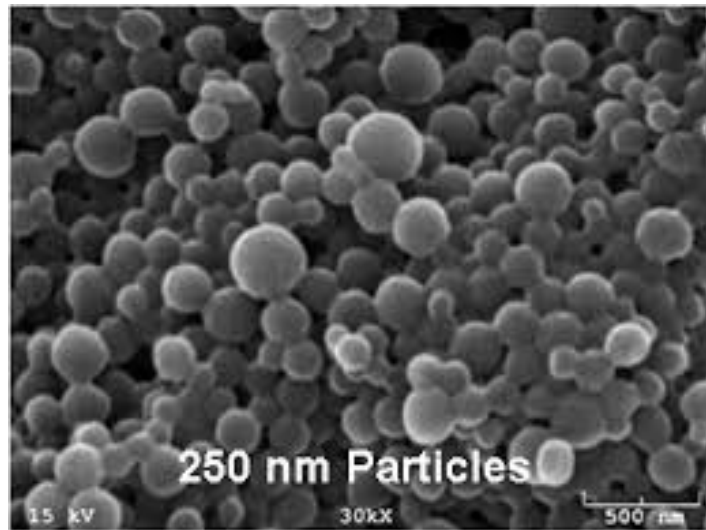
PEG-PLA

Poly(ethylene oxide)-*block*-poly(β -benzyl-L-aspartate)



PEG-PBLA

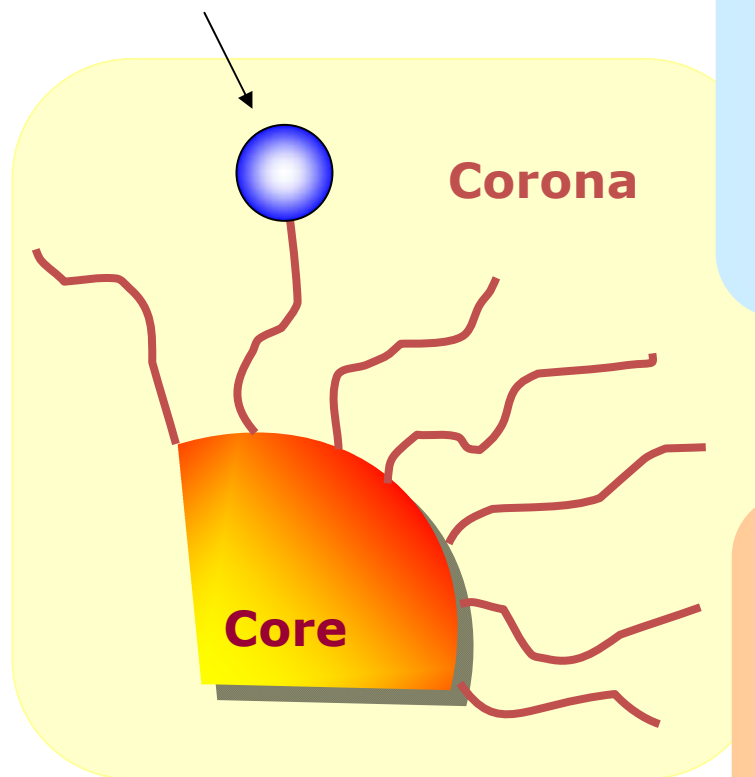
Preparation of PLGA nanoparticles



Polymeric Micelle Corona:

Stability, Biocompatibility, PK

Targeting moieties

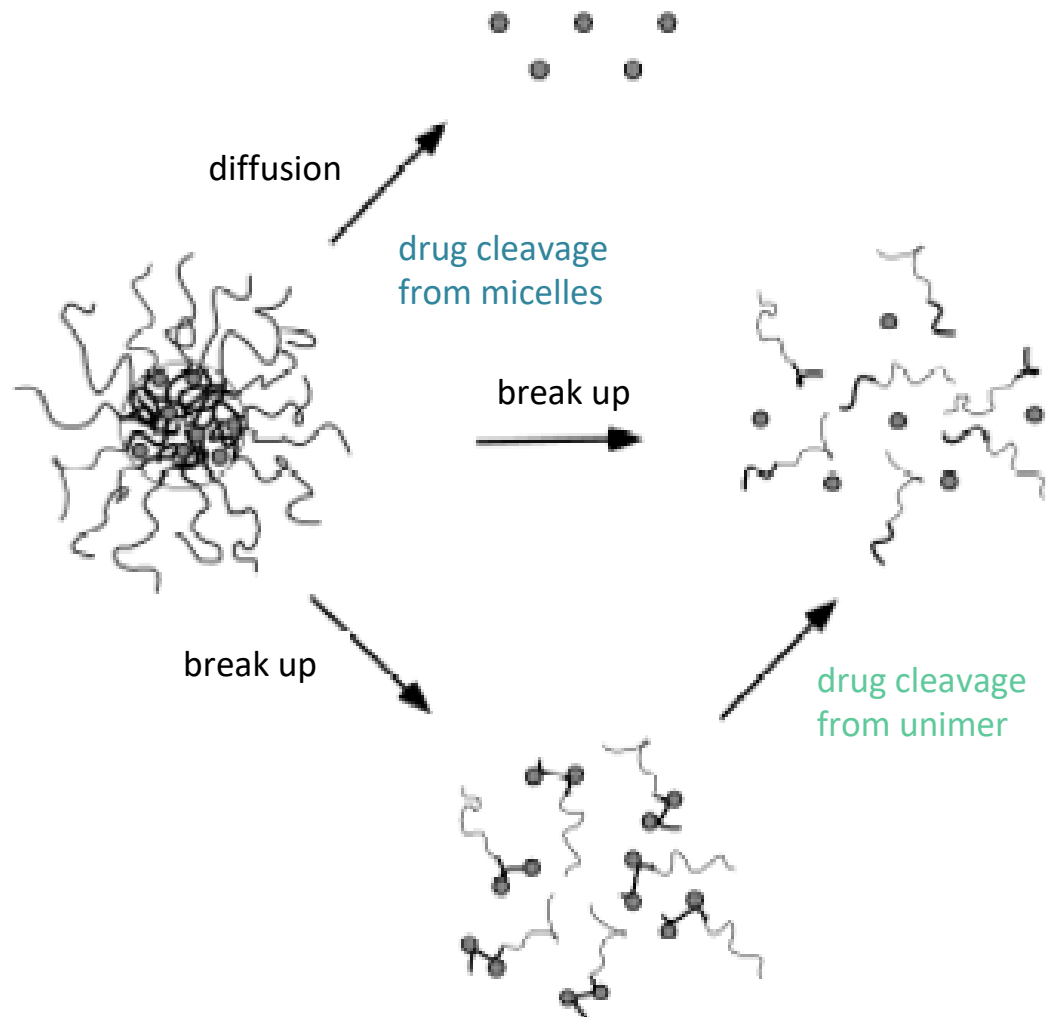


- Surface density of hydrophilic chains
- Solubility
- Charge density
- Block length
- End group modification

- Dispersion stability
- Interaction with proteins, cells
- Biocompatibility
- PK and biodistribution
- Targeting

Modified from A. Eisenberg, in *Polymeric Micelles in Biology and Pharmaceutics*, Kataoka & Kabanov (eds.), Elsevier, 1999

Drug Release Mechanisms

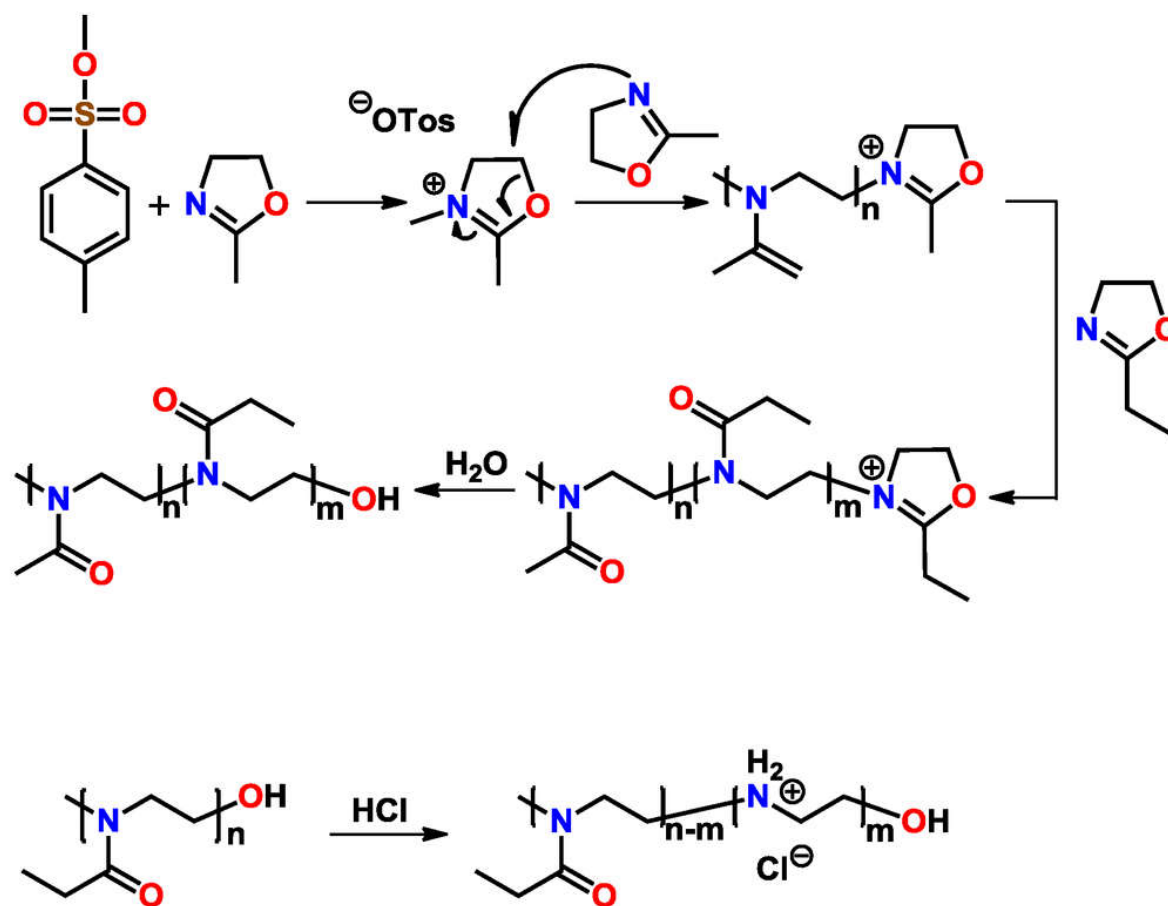
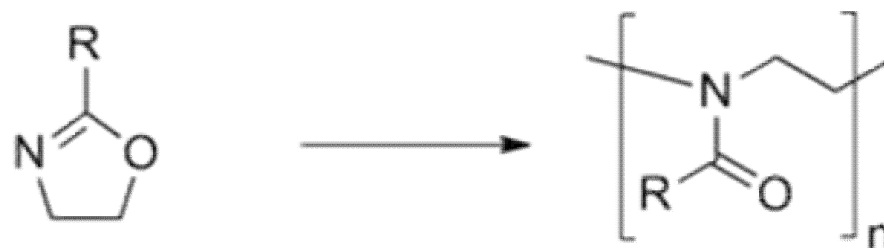


- diffusion of the drug from the micelle
- ✓ polymer-drug interactions
- ✓ localization within the micelle
- ✓ physical state of micelle core
- ✓ length of core forming block
- ✓ molecular volume of the drug
- ✓ physical state of the drug

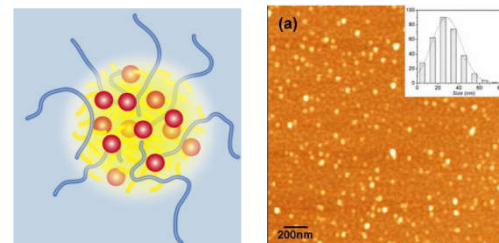
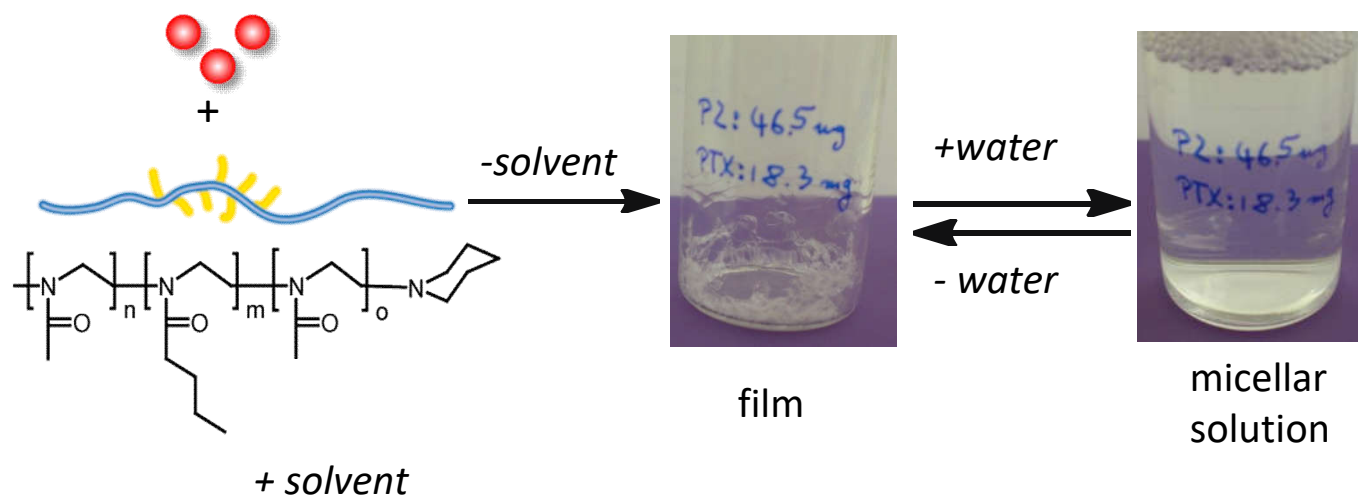
- micelle stability (CMC with and without drug)
- (bio)degradation of the copolymer

- drug cleavage (for chemically linked drugs)
- ✓ cleavage from micelle
- ✓ cleavage from unimer

Poly(2-oxazoline)s: Water Solubility & Micellization



Formulation of Paclitaxel with POx



PTX loaded micelles:

- Stable, Small & Clear
- $R_h = 12\text{-}22\text{ nm}$
- Uniform: PD = 0.04-0.12

- Формуляция. с РТХ является стабильным мицеллярным раствором
- Никаких дополнительных стабилизаторов (не требуется)
- Термически стабильны (например. При 200 ° С в течение 24 часов
- Можно стерилизовать, то есть удалять эндотоксины

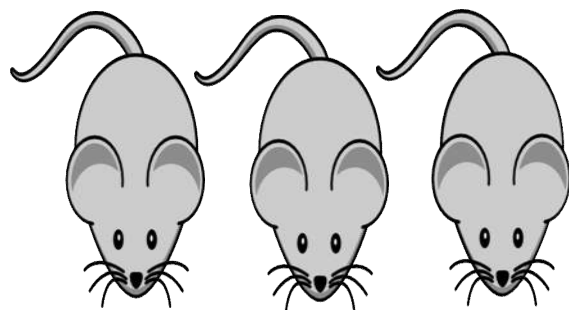


Taxol day 1

Taxol
day 2

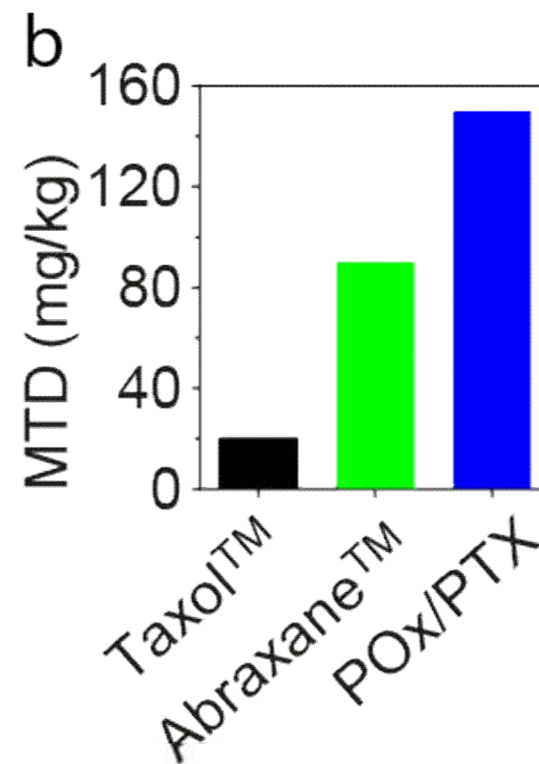
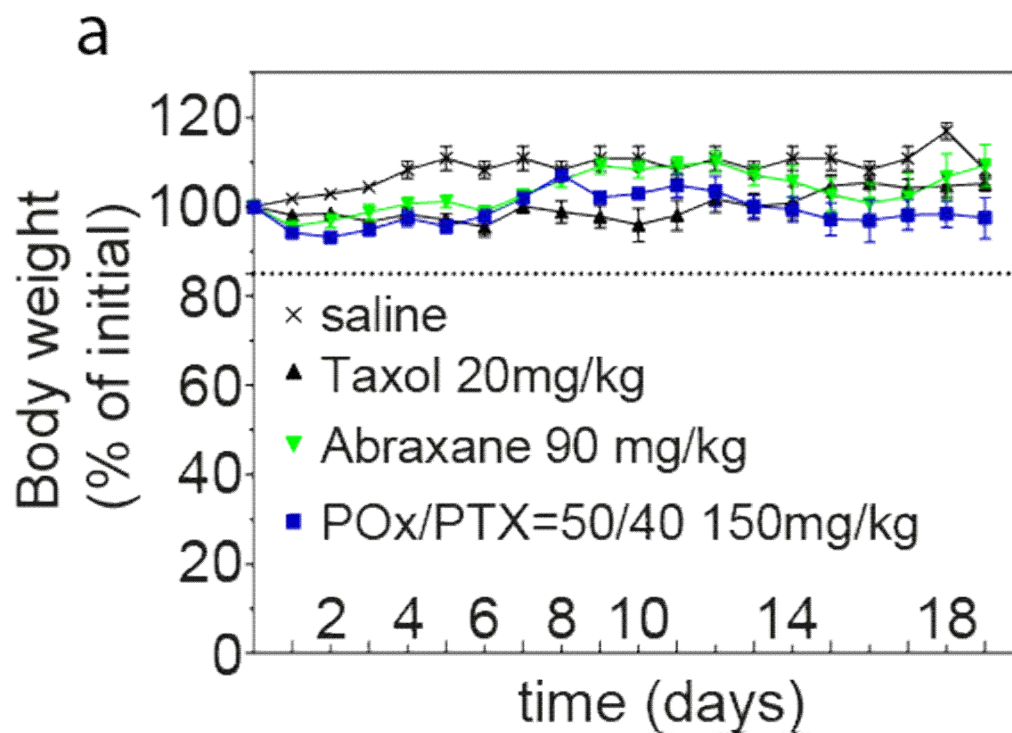
POx-PTX
day 2

Maximum tolerated doses (MTD)

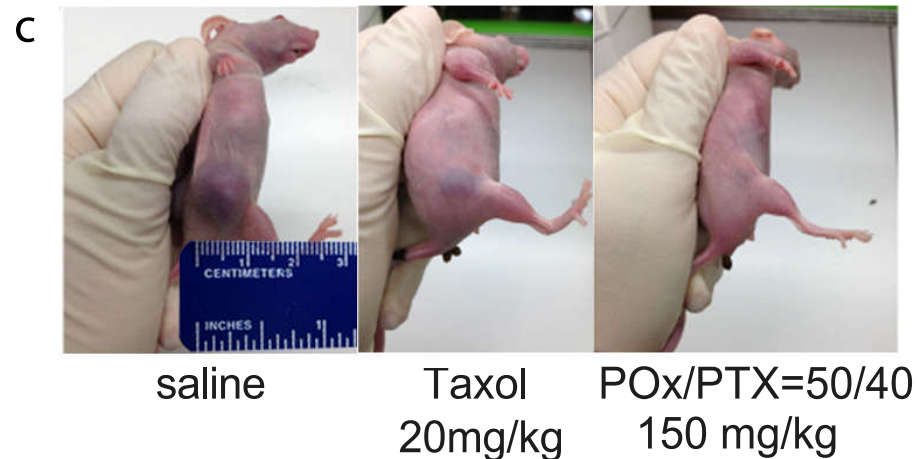
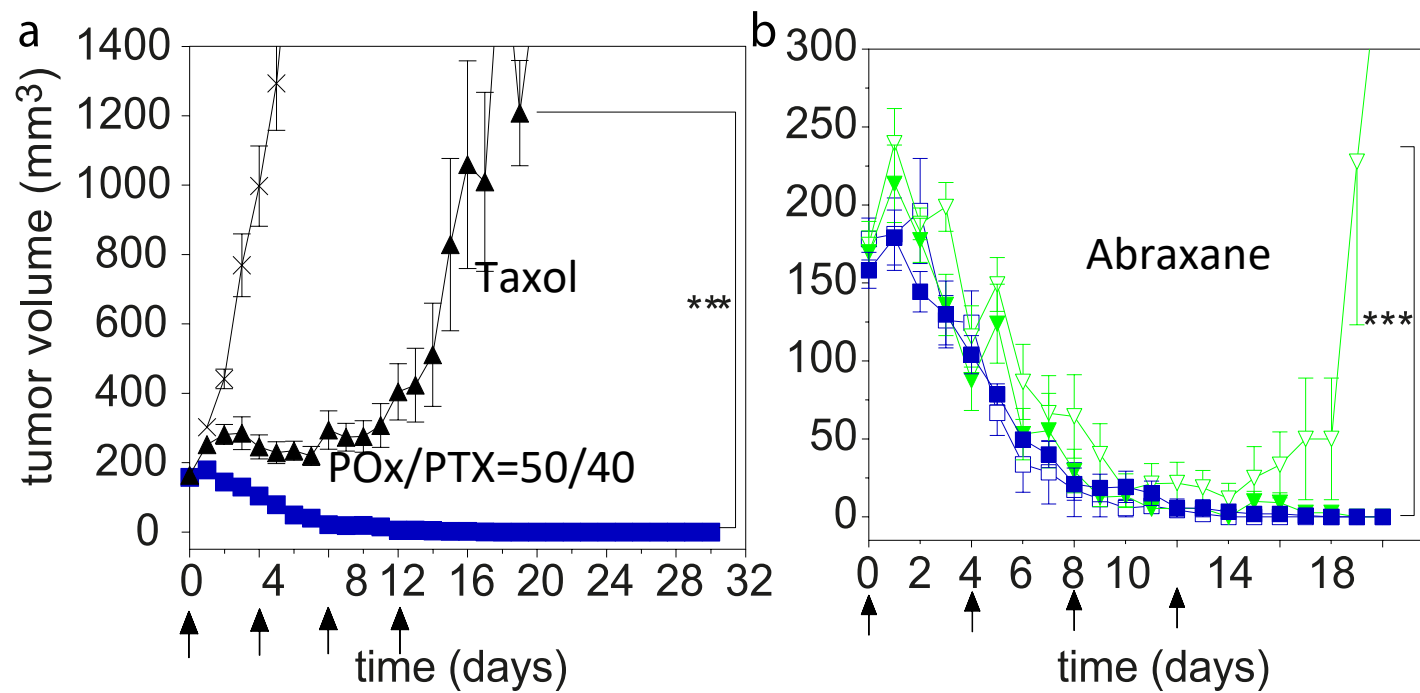


q4d x 4

POx: > 1000mg/kg (x 4)

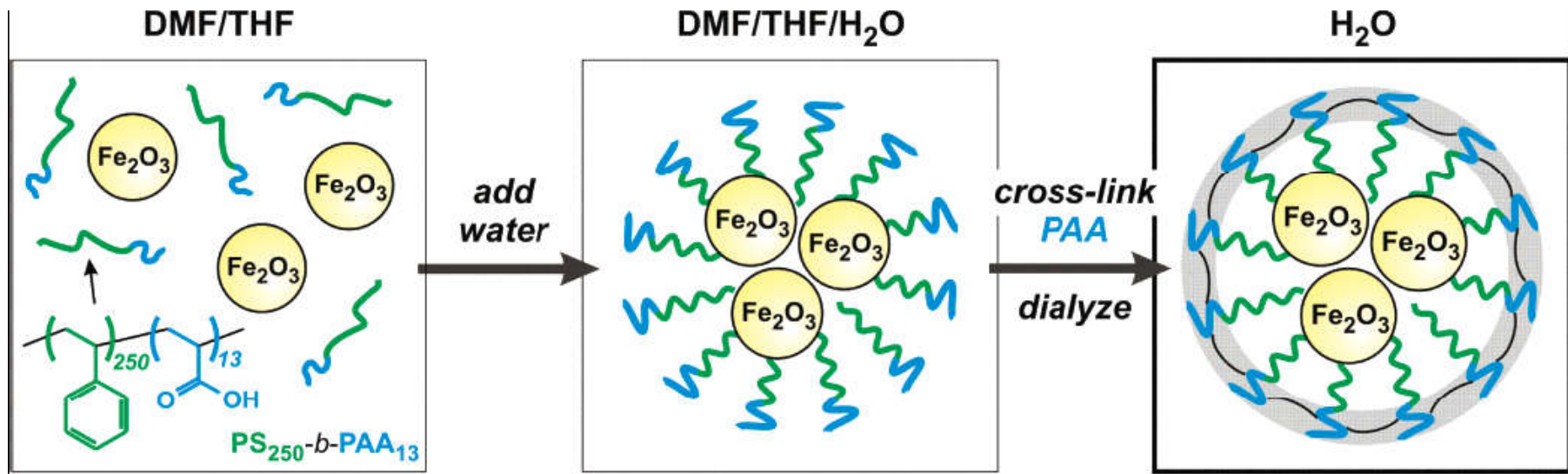


A2780 Xenograft tumor model



Синтез магнитных мицелл

- Nanoparticles in THF
- Added to polymer in DMF in defined ratio
- Water added gradually to desolvate
- Cross-linker added: 2,2'-(ethylenedioxy)bis(ethylamine)

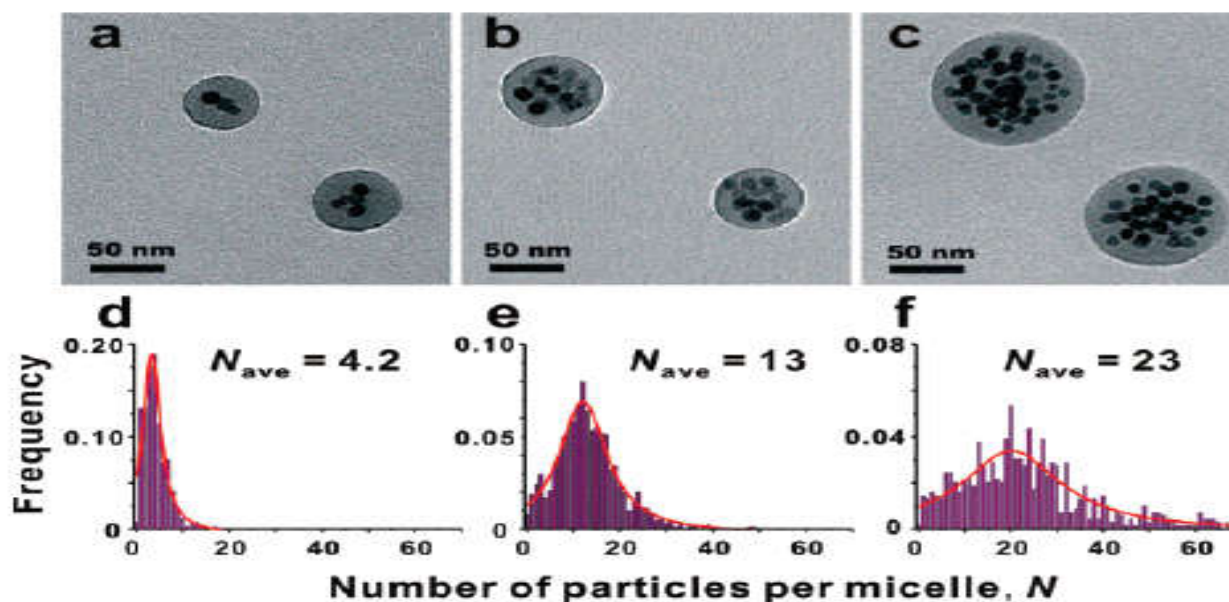


Experimental procedure for magnetomicelles preparation

Микроскопия

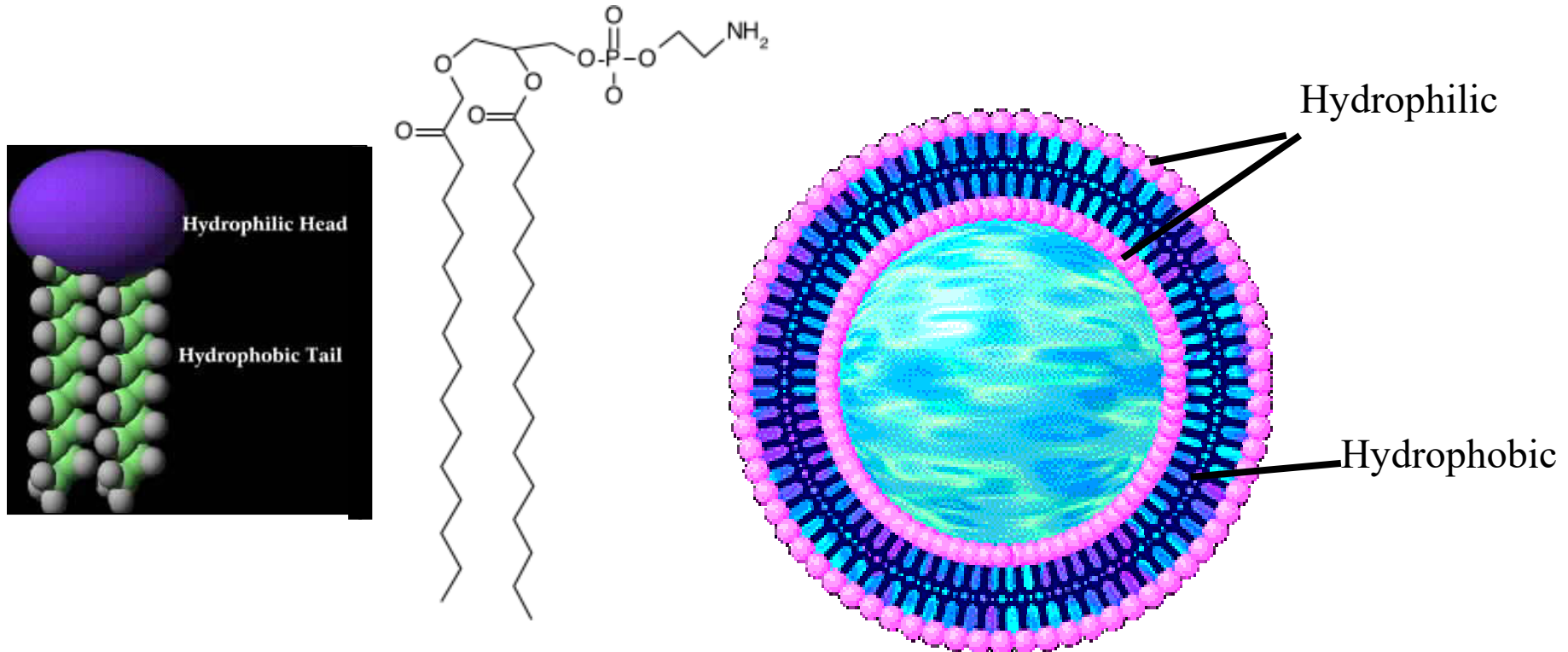
Average number of encapsulated particles per micelle:

- Controlled by varying relative concentrations of nanoparticles and polymer
- Increased particle concentration $\rightarrow$ Increased numbers of nanoparticles incorporated



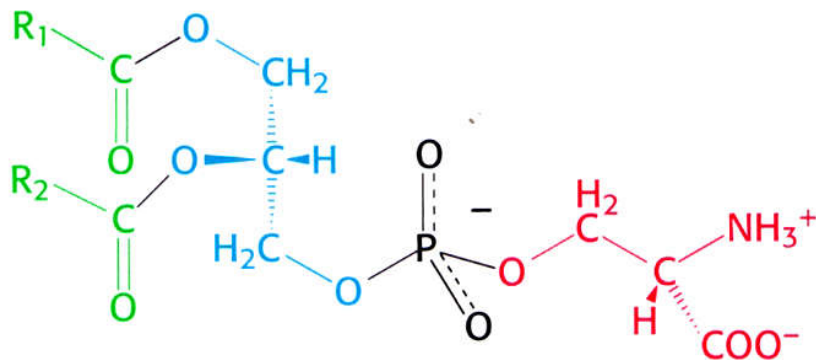
ЛИПОСОМЫ

Липосомы — сферические везикулы, имеющие один или несколько липидных бислоёв. Образуются в смесях фосфолипидов с водой.

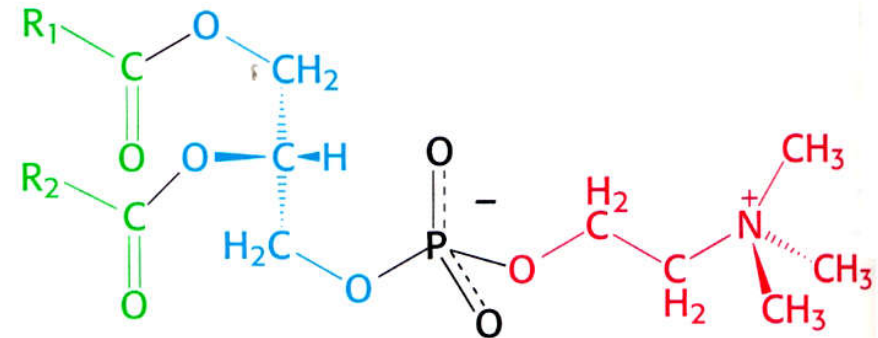


- по химическому составу липосомы сходны с природными мембранами клеток;
- не вызывают аллергических реакций.

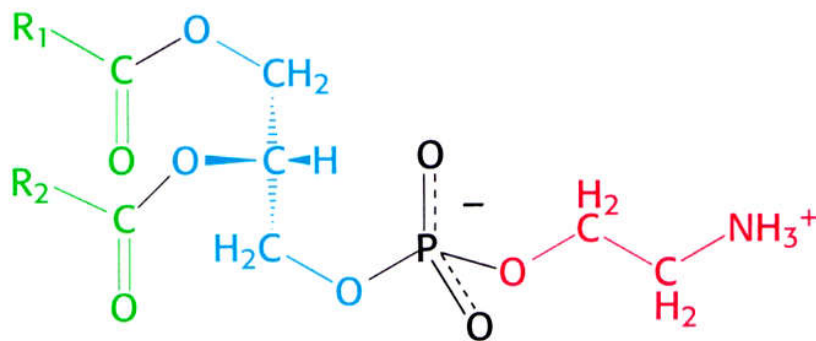
Липиды для получения липосом



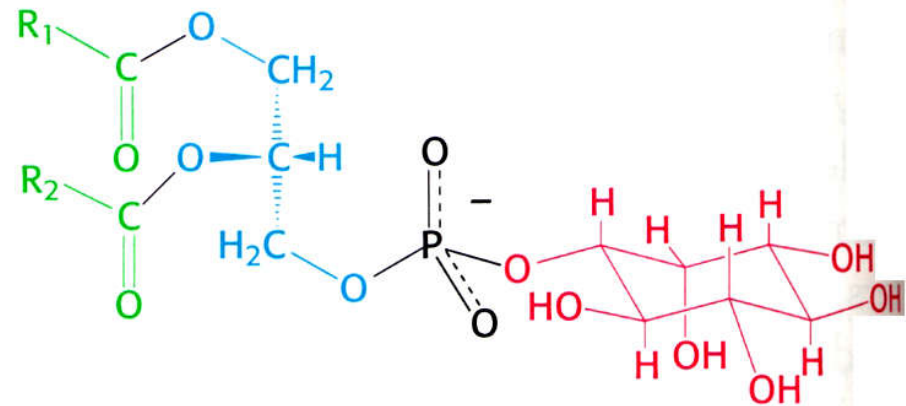
Phosphatidylserine



Phosphatidylcholine

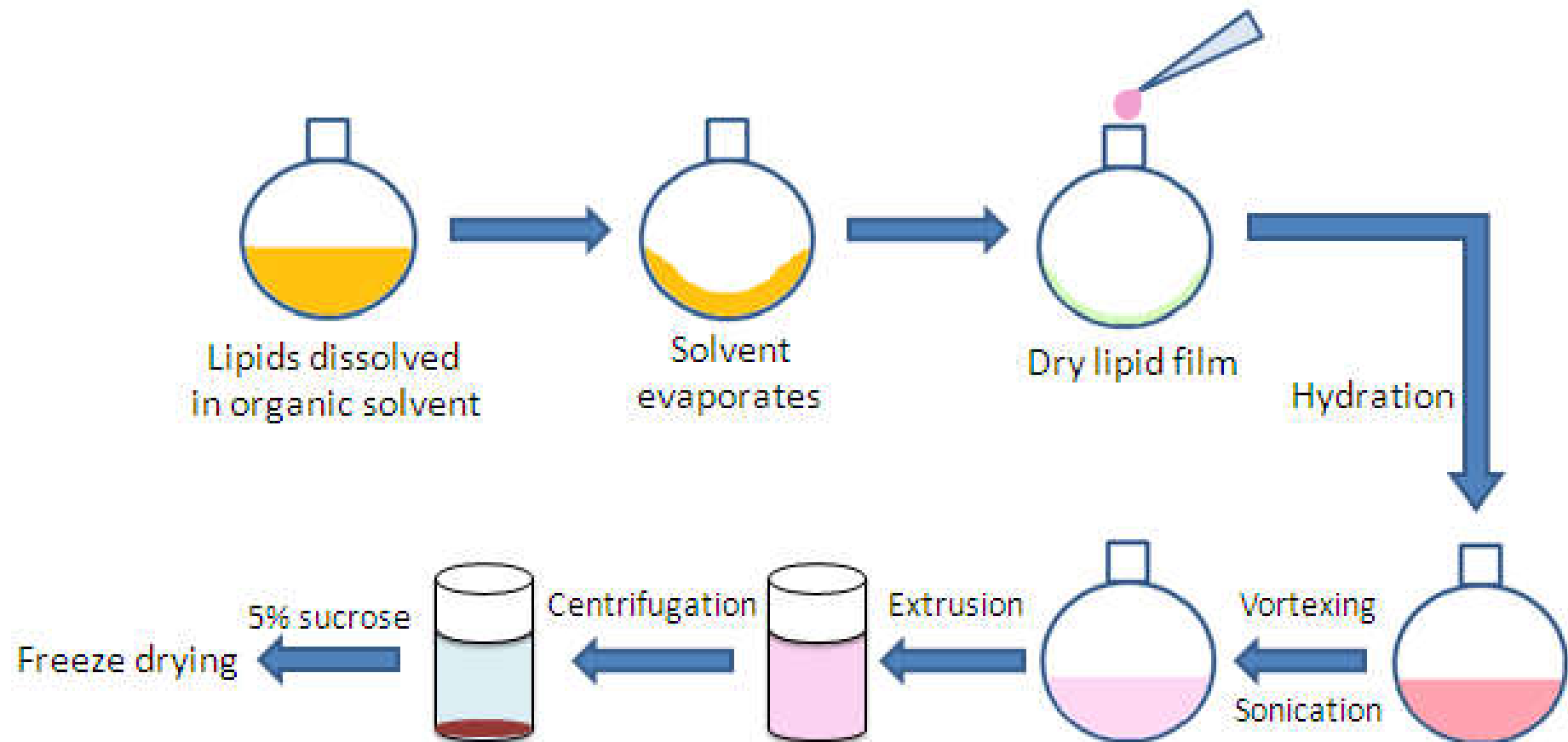


Phosphatidylethanolamine

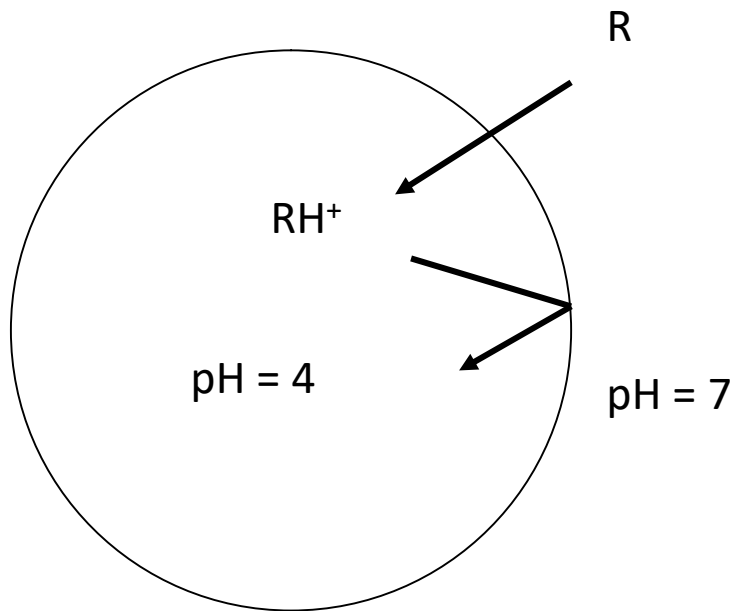


Phosphatidylinositol

Synthesis of Liposomal Nanohybrids



Remote Loading of Drugs

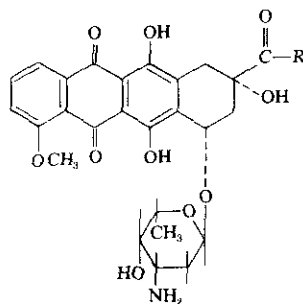


$$RH^+ / R = [H^+]_i / [H^+]_o = 10^3$$

- Liposome prepared with a pH gradient, inside acidic.
- Weak base drug partitions according to pH gradient.
- Loading can be ~ 100%
- Doxorubicin and other drugs successfully loaded

Pieter Cullis et al

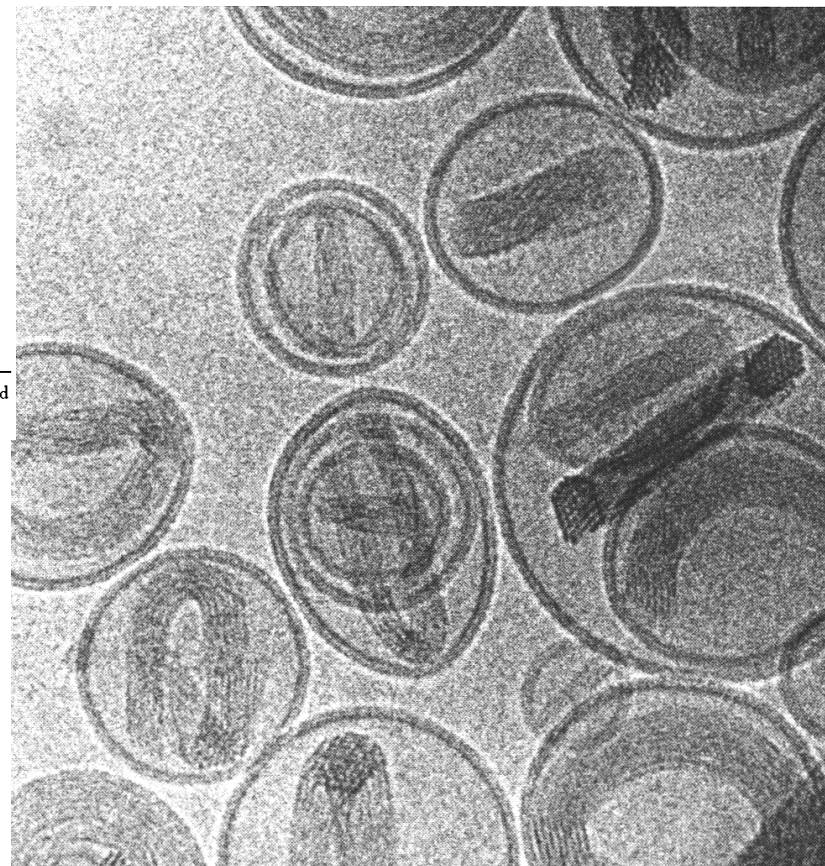
Doxil, Pegylated Liposomal Doxorubicin



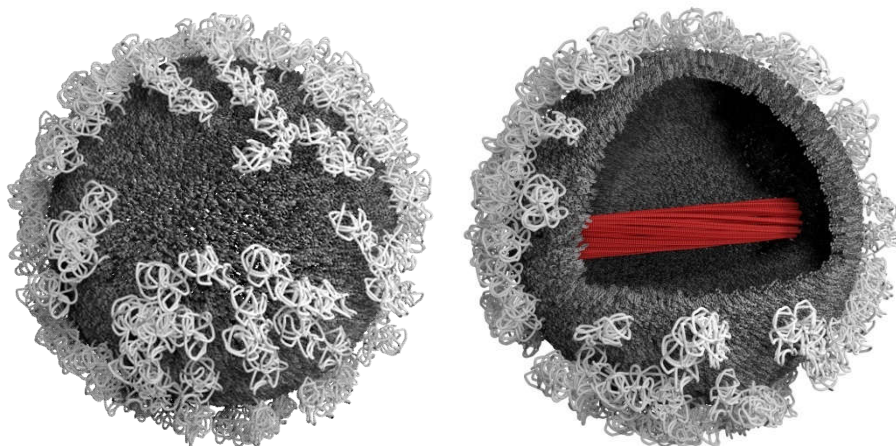
Doxorubicin (*Adriamycin*): $R = -CH_2OH$

Daunorubicin: $R = -CH_2$

Figure 62-7. The anthracycline antibiotics, doxorubicin and daunorubicin.

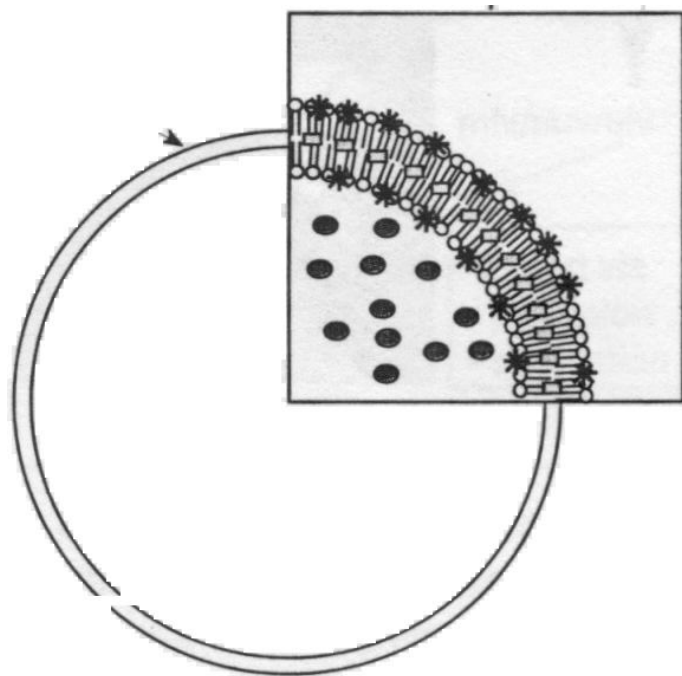


Li et al, 1998



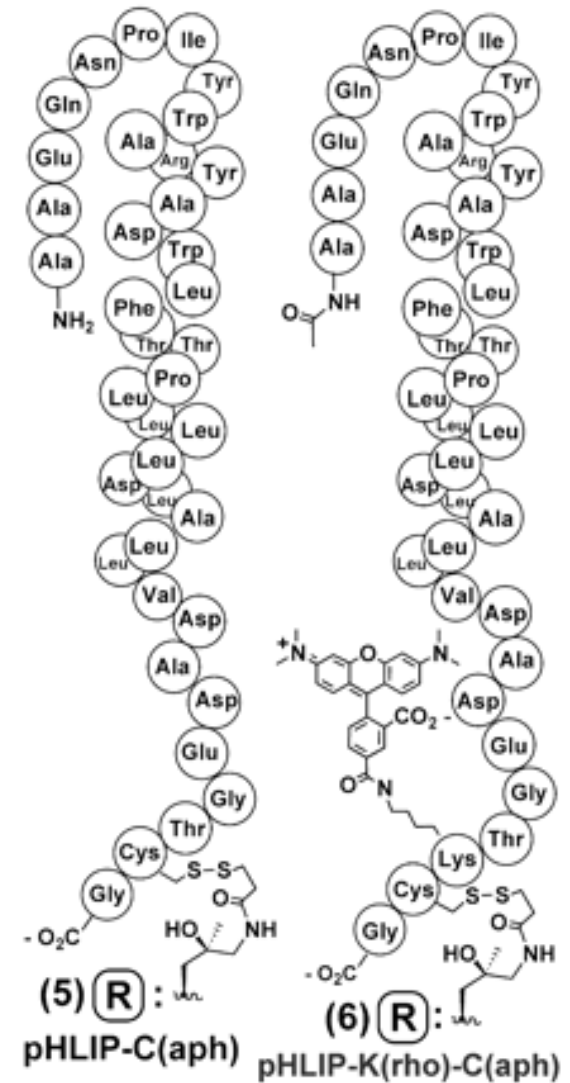
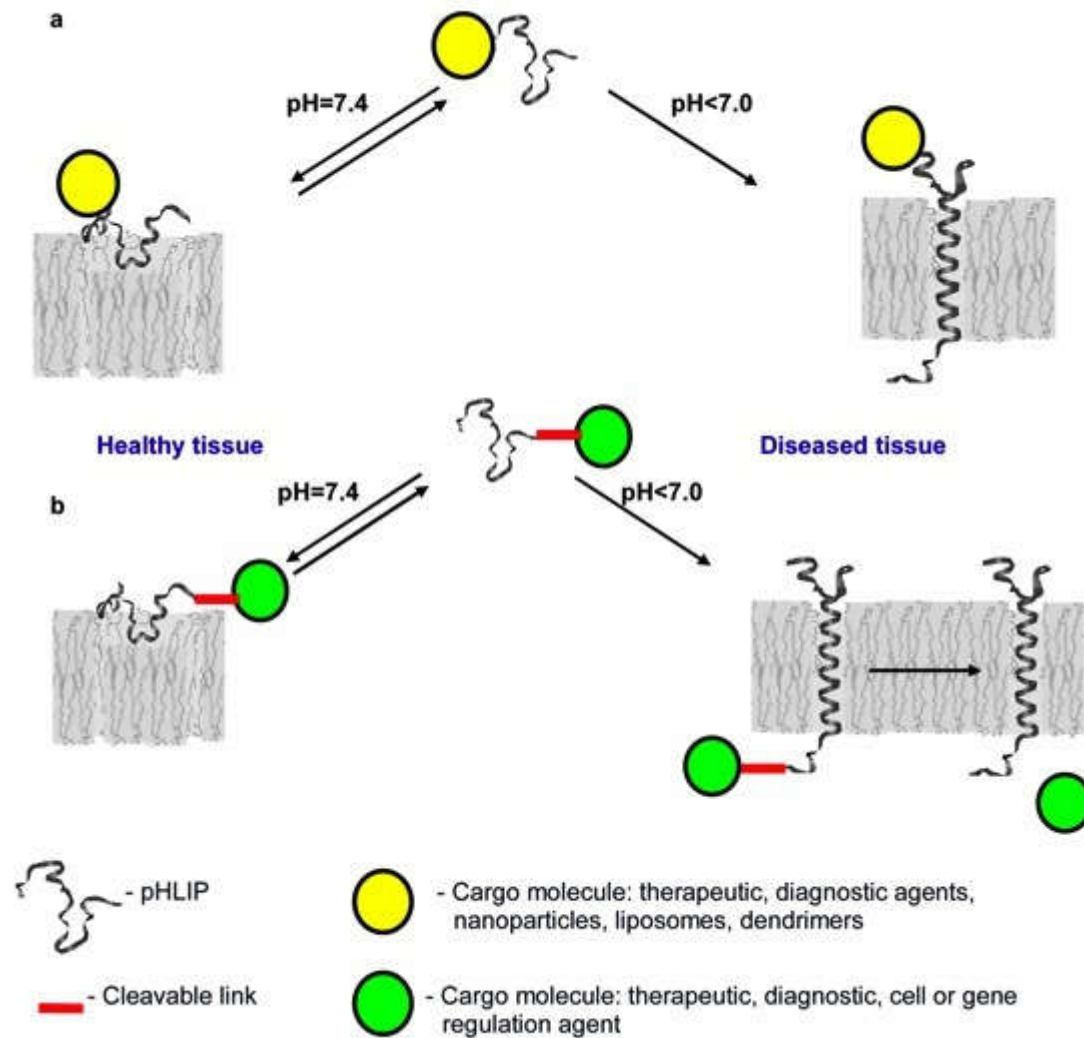
Drawings by Dasha Alakhova

Липосомы: поведение *in vivo* и биораспределение



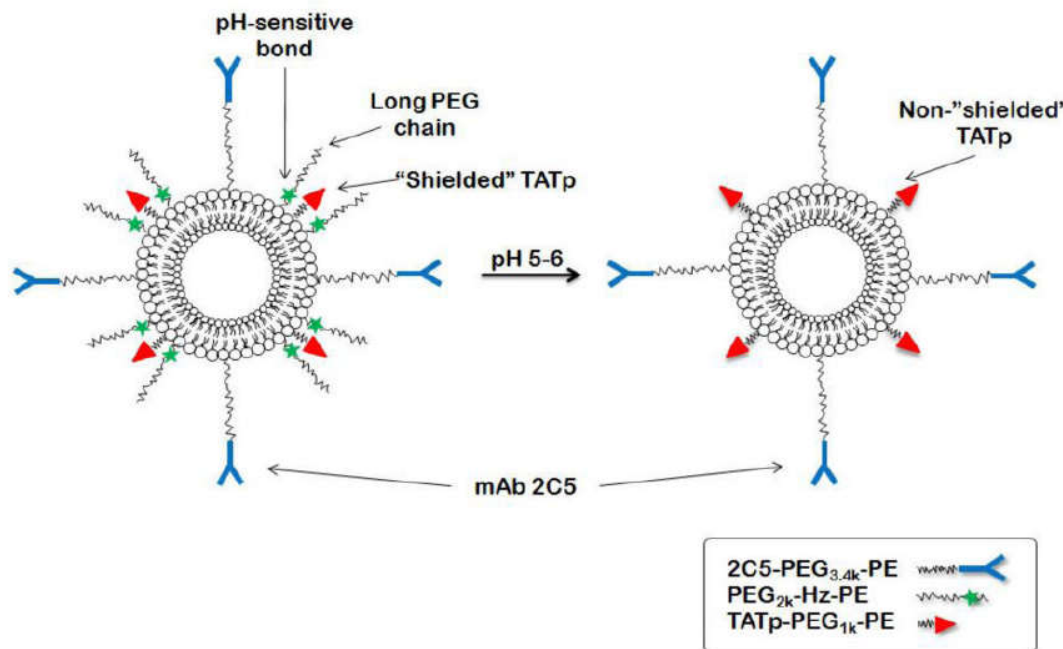
- Поглощение ретикулоэндотелиальной системой (ВИЭ), то есть макрофагами.
- Короткое время циркуляции ($t_{1/2}$, 10-30 мин.)
- Ограниченное поглощение опухолями.
- Обычно липосомы накапливаются в печени, селезенке, легких, костном мозге и лимфатических узлах
- *Малые липосомы имеют большее время жизни, чем крупные*
- *Заряженные липосомы быстрее высвобождают инкапсулированный препарат*

pH Low Insertion Peptides



Liposomes with cell penetration peptides (CPPs)

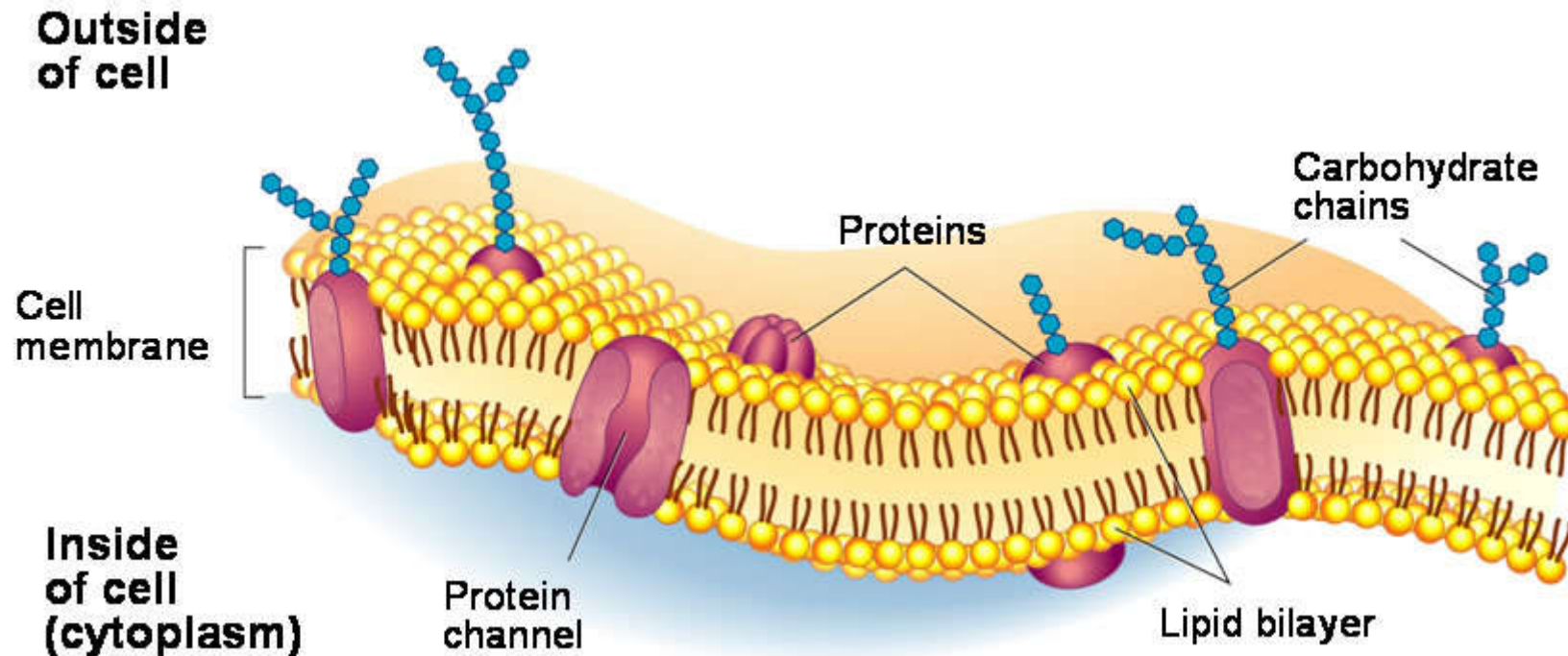
Liposomes with shielded TAT



Koran et al. J. Control Release, 2012

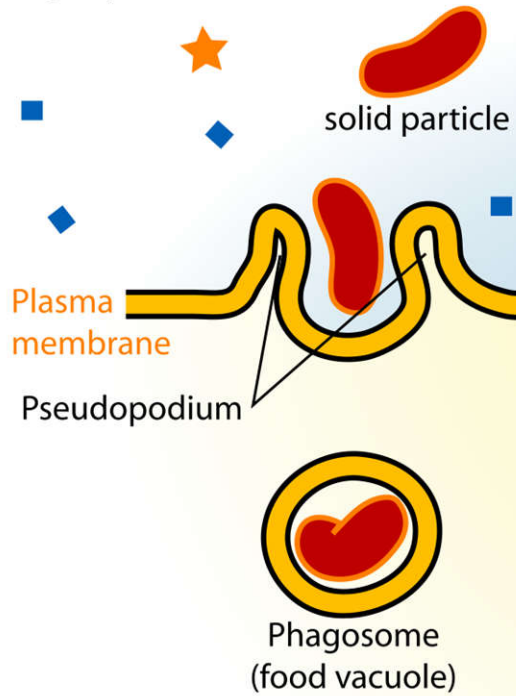
- Trans-activating transcriptional activator (TAT) is a part of the transactivator of transcription protein of HIV-1 virus.
- Promotes penetration of payload through plasma membrane.
- There are several different cell penetration peptides (CPPs).
- TAT covalently attached to the tip of PEG-lipid and incorporated into the surface of liposomes) enhances liposome uptake by cells.
- **Drawback: No cell specificity.**
- **Drawback: Immunogenicity**

Mechanism of nanoparticles penetration inside the cell

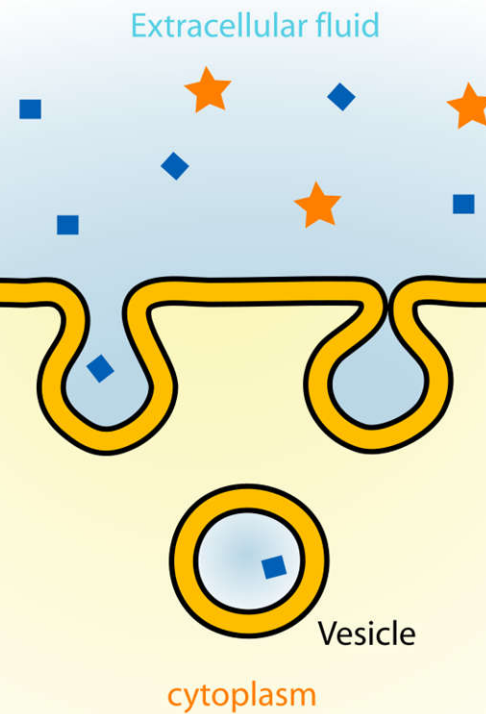


Endocytosis

Phagocytosis



Pinocytosis



Receptor-mediated endocytosis

