



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΠΑΤΡΩΝ  
UNIVERSITY OF PATRAS

ΑΝΟΙΚΤΑ ακαδημαϊκά  
μαθήματα ΠΠ

# Βιοϋλικά

Ενότητα 8: Ιδιότητες Βιοϋλικών –  
Δοκιμές Βιοσυμβατότητας

Ελευθέριος Αμανατίδης  
Πολυτεχνική Σχολή  
Τμήμα Χημικών Μηχανικών

# Περιεχόμενα ενότητας

- **Νανοδομηματα**
  - Ορισμός
  - Μέθοδοι παρασκευής
  - Ιδιαιτερότητες - πλεονεκτήματα
- **Εφαρμογές νανοδομηματιδίων**
  - Μεταλλικά νανοδομηματα για αντιβακτηριακές επιστρώσεις
  - Νανο-υδρογέλες για ελεγχόμενη έκλυση φαρμάκων
  - Νανοδομηματα για στοχευμένες θεραπείες καρκίνου



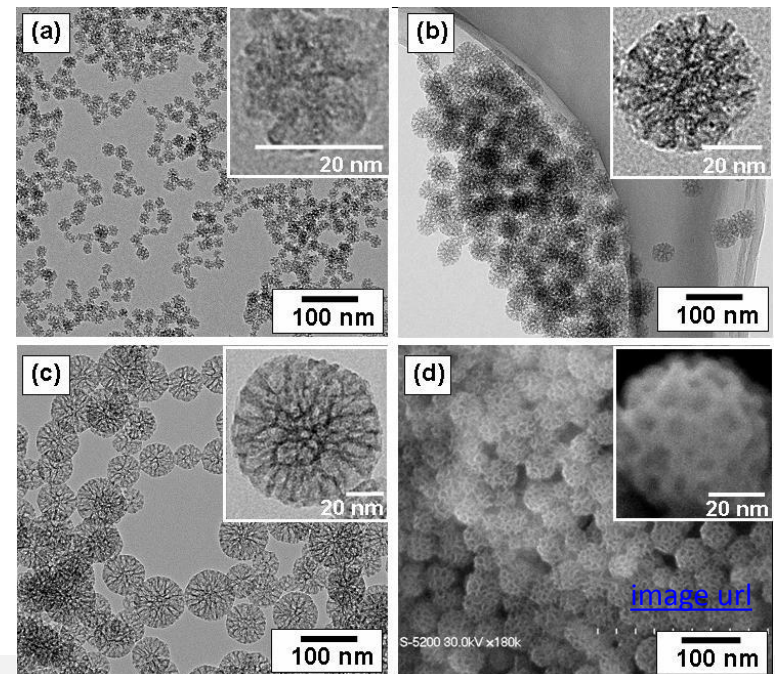
# Νανοσωματίδια



# Νανοσωματίδια

- Είναι σωματίδια με εύρος μεγέθους από 1 έως 100 νανόμετρα
- Φυσικές τους ιδιότητες διαφέρουν από τις αντίστοιχες των υλικών σε μακροκλίμακα.
- Κβαντικά φαινόμενα εμφανίζονται σε αυτές τις διαστάσεις. Τα ηλεκτρόνια κινούνται με μεγαλύτερη ταχύτητα, υλικά νανοδιαστάσεων προσκολούνται με μεγαλύτερη ευκολία λόγω δυνάμεων Van der Waals και το φως αλληλεπιδρά διαφορετικά με αντικείμενα νανοδιαστάσεων

- TEM (a, b, and c) images of prepared mesoporous silica nanoparticles with mean outer diameter: (a) 20nm, (b) 45nm, and (c) 80nm. SEM (d) image corresponding to (b).



# Εφαρμογές στην Ιατρική

Μέγεθος νανοσωματιδίων παρόμοιο με τα βασικά μοριακά δομικά στοιχεία.

Χρησιμοποιώντας σωματίδια ή συσκευές μεγέθους νανομέτρων έχουμε καταφέρει να

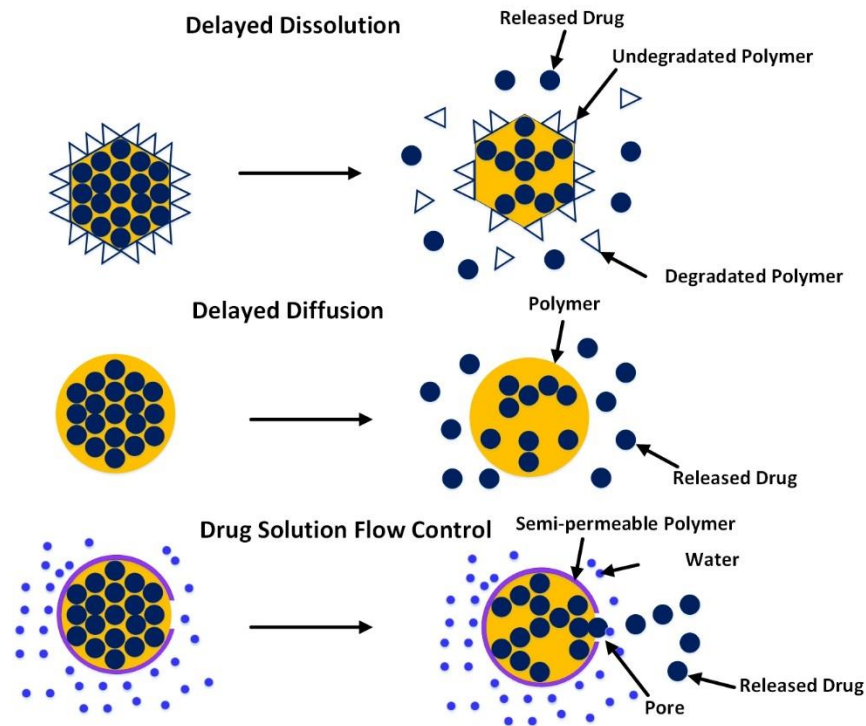
- επιταχύνουμε τη μελέτη γονιδιακού κώδικα
- να χρησιμοποιήσουμε νανοσωματίδια για μεταφορά φαρμάκων
- να επιτύχουμε με τοπική μαγνητική υπερθέρμια και την καταστροφή καρκινικών κυττάρων
- να κατασκευάσουμε γρήγορα διαγνωστικά με δυνατότητες ταυτόχρονης ανίχνευσης δεκάδων διαφορετικών ιδιοτήτων - παραμέτρων
- να ενισχύσουμε την διακριτική ικανότητα σημάτων από αξονική τομογραφία με αποτέλεσμα την πρώιμη διάγνωση ασθενειών.



# Χρονικός έλεγχος έκλυσης δραστικών ουσιών

Τρεις συνηθέστεροι μηχανισμοί του χρονικού ελέγχου έκλυσης δραστικών ουσιών:

- Παρεμποδισμένη διάλυση
- Παρεμποδισμένη διάχυση
- Έλεγχος ροής του διαλύματος δραστικής ουσία

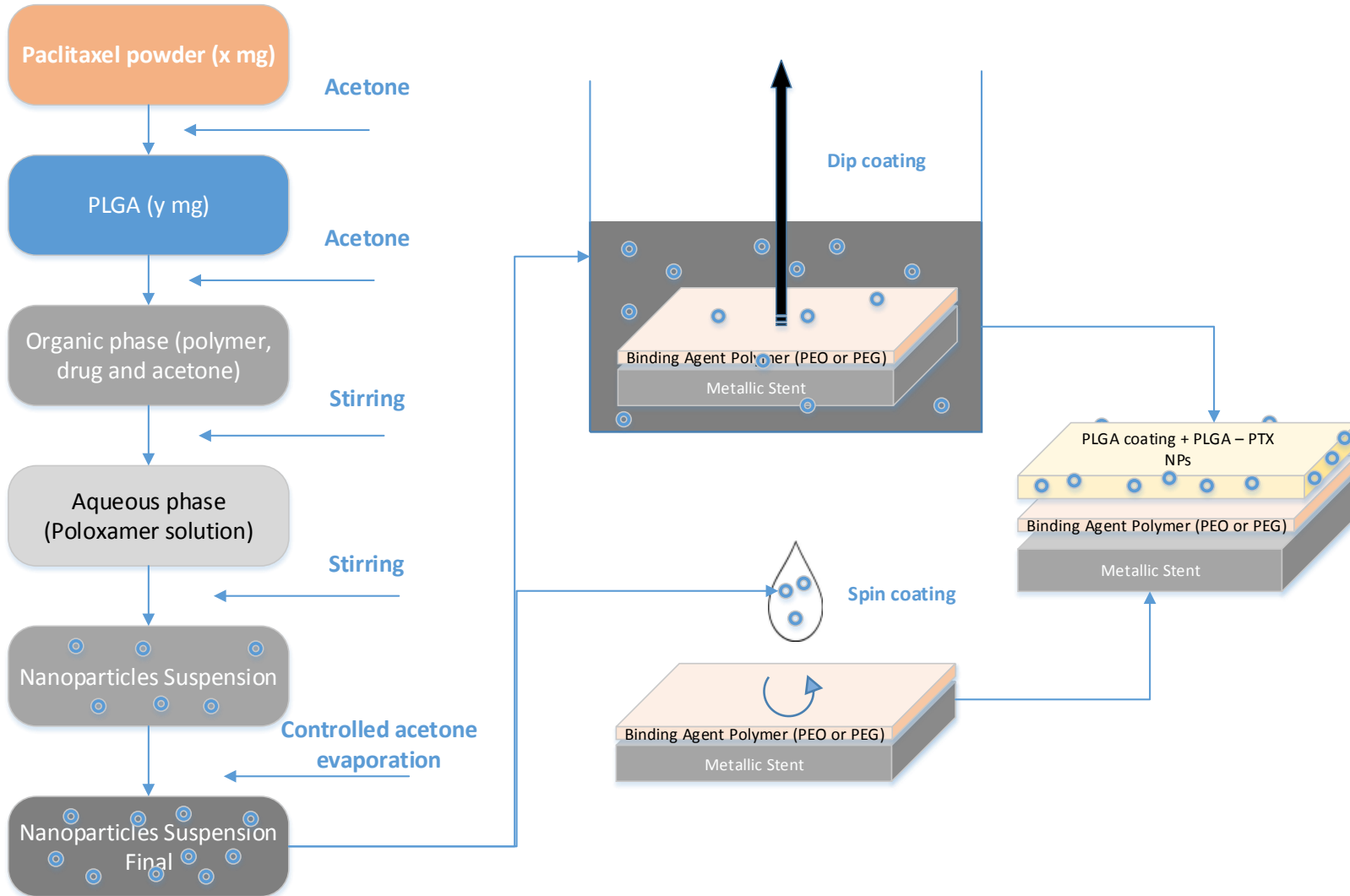


# Πλεονεκτήματα χρήσης νανοσωματιδίων σε χορηγήσεις

- Έμφανίζουν χαμηλή τοξικότητα
- Παροχή αποτελεσματικής προστασίας των ασταθών φαρμάκων
- Βελτίωση της διαλυτότητα των υδροφοβικών φαρμάκων και ενθυλάκωση των υδατοδιαλυτών φαρμάκων
- Δυνατότητα της δυναμικής αυτορυθμιζόμενης μεταφοράς φαρμάκου καθώς επίσης στοχευμένη μεταφορά φαρμάκου σε ειδικές θέσεις.
- Αυξημένη ευαισθησία στις βιο-περιβαλλοντικές αλλαγές
- Διευκόλυνση της διείσδυσή τους μέσω των ιστών και την ενδοφλέβια κυκλοφορία



# Συνήθης μέθοδος παρασκευής

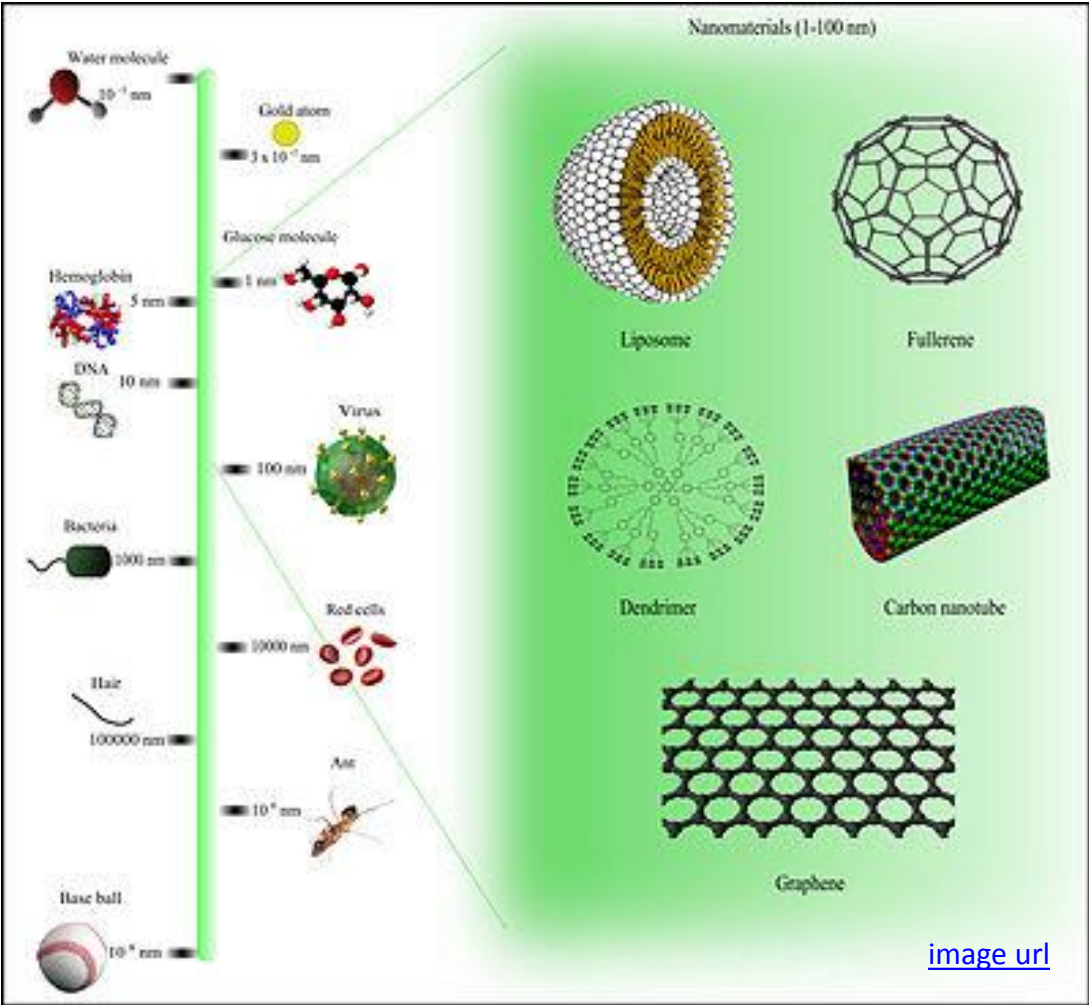


**Διαλυτοποίηση και ταυτόχρονη καταβύθιση δραστικής ουσίας – πολυμερούς σε κάποιο υδατικό διάλυμα**





# Συνήθης μέθοδος παρασκευής



Μέγεθος ανάλογα με το είδος του πολυμερούς που θα επιλέξουμε



# Νανοσωματίδια και αντιβακτηριακές επιστρώσεις



# Αντιβακτηριακές Επιφάνειες

- Σχεδιασμός και ανάπτυξη αντιβακτηριακών επιφανειών για την προστασία από μολύνσεις.
- Χρήση σωματιδίων αργύρου ως αντιμικροβιακή ουσία

Κουβέρτα Εγκαυμάτων

Επιθέματα Τραυμάτων που Περιέχουν Άργυρο



# Αντιβακτηριακές Επιφάνειες

## Μορφές Αργύρου που Χρησιμοποιούνται:

- Μεταλλικός άργυρος
- Νανοσωματίδια αργύρου
- Ιόντα αργύρου
- Συμπλοκοποιημένος άργυρος
- Νανοςύνθετος άργυρος

## Υλικά που Χρησιμοποιούνται ως Υποστρώματα:

- Πολυμερή
- Κεραμικά
- Μέταλλα



# Αντιβακτηριακές Επιφάνειες

- **Τρόποι Απελευθέρωσης Ιόντων Αργύρου στον Οργανισμό:**
- Παθητική Απελευθέρωση Ιόντων (αυθόρμητη και μη-ελεγχόμενη απελευθέρωση ιόντων, καθώς διαλύονται στον οργανισμό)
- Ελεγχόμενη Απελευθέρωση Ιόντων (εφαρμογή ειδικά κατασκευασμένων υποστρωμάτων)
- Στοχευμένη ή Ενεργητική Απελευθέρωση Ιόντων (διέγερση του υλικού και απελευθέρωση ιόντων)



# Μειονεκτήματα

- Έχει βρεθεί ότι η εκτενής παρουσία και δράση του αργύρου σε κυτταρικές καλλιέργειες, ιστούς και όργανα ασθενών σε υψηλές συγκεντρώσεις μπορεί να είναι τοξική
- Πιθανή ανάπτυξη μικροβιακών στελεχών ανθεκτικών στον άργυρο



# Νανο-υδρογέλες για ελεγχόμενη έκλυση φαρμάκων



# Τι είναι οι νανοϋδρογέλες

## ■ Υδρογέλες

- Υδατοδιαλυτά, τρισδιάστατα δίκτυα υδρόφιλων πολυμερών
- Διαστολή με απορρόφηση ποσοτήτων νερού και άλλων βιολογικών υγρών πολλαπλάσιων από το μοριακό τους βάρος.

## ■ Νανοϋδρογέλες

- Δομές υδρογελών σε μεγέθη της τάξης των 200 nm.
- Ικανότητα για σχηματισμό τους κατά βούληση σε ένα προκαθορισμένο επίπεδο





# Παραδείγματα υδρογελών

- Φυσικές

Dextran, Chitosan, Collagen

- Συνθετικές

PEG-PLA-PEG, Poly (vinyl alcohol)

- Συνδιασμός Φυσικών- Συνθετικών

Collagen-acrylate, P ( PEG-co- peptides)



# Πως σχηματίζονται

- Σχηματισμός με τη συνένωση πολλών διαφορετικών νανοσωματιδίων όπως είναι τα μεταλλικά και τα κεραμικά σε ένα δίκτυο υδρογέλης.
- Ενσωμάτωση υλικού σε υδρογέλη :
  - Ανάμειξη σωματιδίων σε ένα διάλυμα μονομερών και μετέπειτα πολυμερισμός
  - Ενσωμάτωση σωματιδίων στην υδρογέλη αφού πρώτα έχει προηγηθεί ο πολυμερισμός



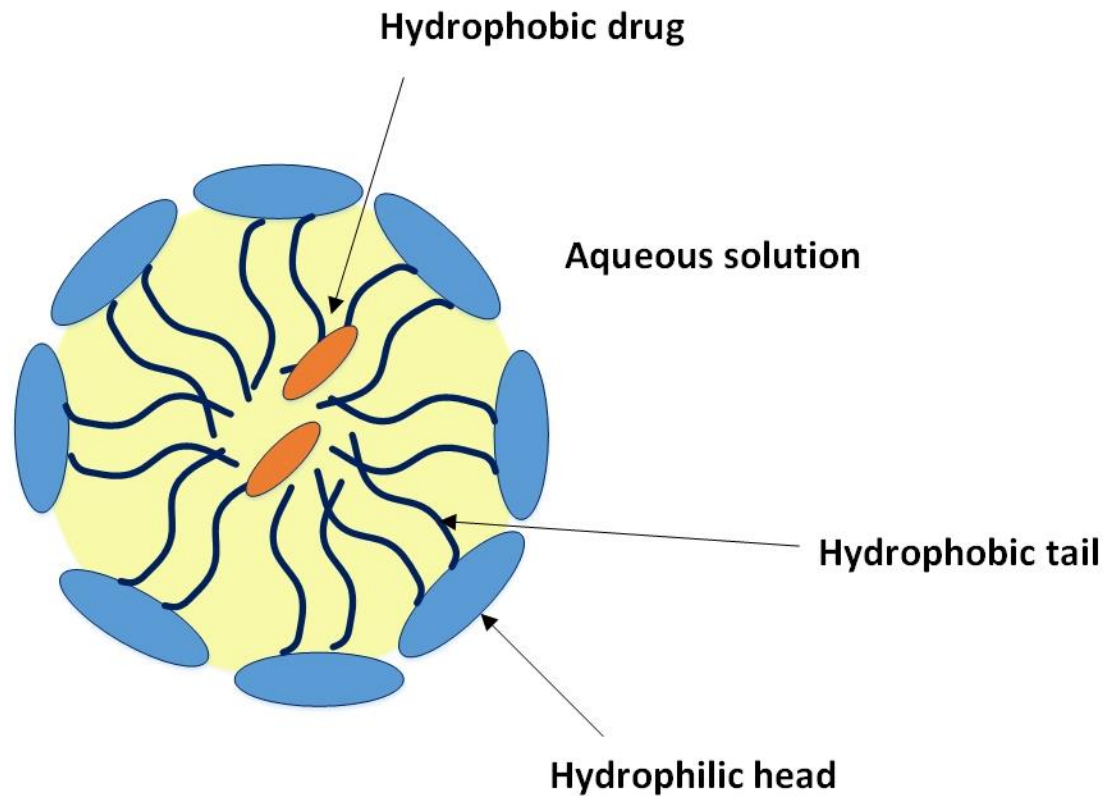
# Βιολογικές Αλληλεπιδράσεις

- Οι νανοϋδρογέλες είναι γενικά γνωστές για την καλή τους βιοσυμβατότητα αλλά σε συγκεκριμένες περιπτώσεις μπορούν να γίνουν τοξικές
- Στις εφαρμογές με επαφή με βιολογικά συστήματα, ( πχ βιοϊατρικά εμφυτεύματα ) απαραίτητος είναι ο έλεγχος για συνέπειες τέτοιων συνθετικών σκευασμάτων στους γειτονικούς τους ιστούς
- Η εκτίμηση της βιοσυμβατότητας υλικών περιλαμβάνει ελέγχους τόσο εργαστηριακούς ( in vitro ) , όσο και ελέγχους σε ζωντανούς οργανισμούς ( in vivo )
- Η κυτταροτοξικότητα τους έχει μελετηθεί ως τώρα in vitro. Οι μελέτες δείχνουν κυτταροσυμβατότητα των νανοσυνθέτων. Αναγκαία προϋπόθεση για τις κλινικές μελέτες είναι και οι in vivo μελέτες σε μοντέλα ζώων .



# Εφαρμογές

Οι νανοϋδρογέλες έχουν ένα τεράστιο εύρος εφαρμογών στους τομείς της φαρμακευτικής και ιστομηχανικής



# Μεταφορά Φαρμάκων

Η παρέμβαση στον σχεδιασμό του πολυμερικού δικτύου επιτρέπει την ανάπτυξη μηχανισμών μεταφοράς φαρμάκου με το επιθυμητό προφίλ απελευθέρωσης για το εκάστοτε φάρμακο.

## Χαρακτηριστικές εφαρμογές:

- Τηλεκατευθυνόμενη απελευθέρωση φαρμάκου
- Παλμική απελευθέρωση



# Μηχανική των ιστών

Σκοπός : Η επιδιόρθωση και η αντικατάσταση κατεστραμμένου και άρρωστου ιστού βελτιώνοντας την λειτουργία των οργάνων και την ποιότητα ζωής του ασθενούς.

- Χρησιμοποίηση νανοϋδρογελών στην ανάπτυξη οστεϊκού ιστού σε περίπτωση τραυματισμένου οστού
- Συμβολή στην ανάπτυξη ιστών οστικών χόνδρων
- Χρησιμοποίηση και στην ανάπλαση του ιστού του κερατοειδούς χιτώνα αλλά και στην κυτταρική προσκόλληση.

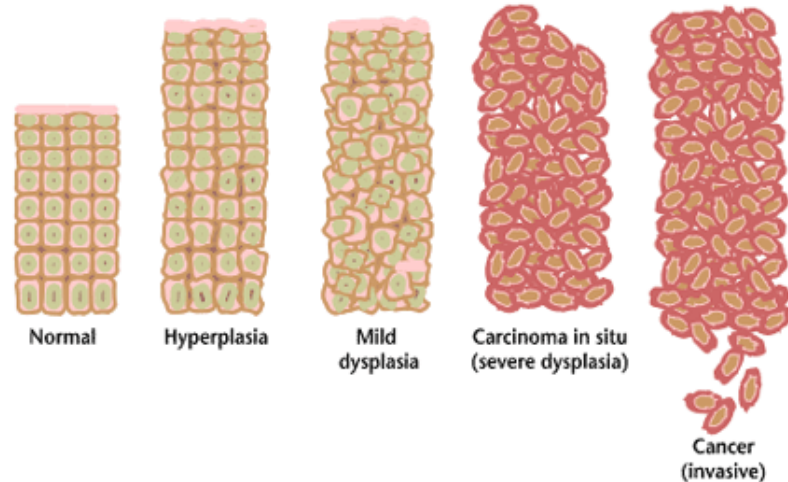


# Νανοσωματίδια για στοχευμένες θεραπείες καρκίνου



# Ορισμός καρκίνου

- Καρκίνος είναι με την ευρεία έννοια η ανεξέλεγκτη αύξηση και εξάπλωση κακοηθών κυττάρων.
- Μπορεί να αναπτυχθεί οπουδήποτε στον ανθρώπινο οργανισμό, με διαφορετική ταχύτητα και να παρουσιάζει διάφορα συμπτώματα
- Έχει διαφορετική πρόγνωση και διαφορετική απόκριση στη θεραπεία ανάλογα τον ασθενή.



[image url](#)





# Στατιστικά στοιχεία

- Αποτελεί έναν από τους βασικότερους λόγους θανάτου.
- Είναι η δεύτερη αιτία θανάτου, μετά τις καρδιαγγειακές νόσους, στις αναπτυγμένες χώρες.
- Σε όλο τον κόσμο, κάθε χρόνο σύμφωνα με τις εκτιμήσεις των επιστημόνων, 7 εκατομμύρια άνθρωποι χάνουν τη μάχη με το θάνατο.
- Στην Ελλάδα, το 2009 πέθαναν 29.000 άτομα από καρκίνο, εκ των οποίων 10.000 ήταν ηλικίας κάτω των 70 ετών και τα υπόλοιπα 19.000 ήταν ηλικίας άνω των 70 ετών.



# Στατιστικά στοιχεία

- Οι πιο συνηθισμένοι τύποι καρκίνου στους άνδρες είναι: ο καρκίνος του πνεύμονα, του στομάχου, του ήπατος, του παχέος εντέρου και του οισοφάγου.
- Οι πιο συνηθισμένοι τύποι καρκίνου στις γυναίκες είναι: του μαστού, του πνεύμονα, του στομάχου, του παχέος εντέρου και του τραχήλου της μήτρας.



# Συμβατικές μέθοδοι αντιμετώπισης καρκίνου

- Χειρουργηση, ακτινοβοληση, χημειοθεραπεία, και βιολογικές θεραπείες.
- Περιορισμός λόγω πρόσβασης στον όγκο, ρίσκο επέμβασης σε ζωτικό όργανο, εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων στο σώμα και η έλλειψη επιλεκτικότητας απέναντι στα κύτταρα του όγκου.



# Τα νανοσωματίδια ως φορείς για στοχευμένη θεραπεία

## Στόχοι:

- η αναστολή της αντίδρασης του ανοσοποιητικού μας συστήματος,
- η αντοχή τους στον οργανισμό
- η επιλεκτική προσκόληση στα καρκινικά κύτταρα,
- η απελευθέρωση των δραστικών ουσιών τη σωστή στιγμή στο σωστό μέρος.



# Βιολογικός στόχος χρησιμοποίησης νανοσωματιδίων

- Ολοκληρωτική καταστροφή καρκινικών κυττάρων
- Μικρότερος δυνατός ή και καθόλου επηρεασμός υγιών κυττάρων-οργάνων
- Εύκολη-γρήγορη θεραπευτική αγωγή
- Μικρές αποτελεσματικές δόσεις
- Μικρό κόστος



# Πλεονεκτήματα νανοσωματιδίων

- Δυνατότητα στόχευσης συγκεκριμένης περιοχής στο σώμα
- Μείωση της ποσότητας του φαρμάκου που χρειάζεται στη περιοχή του όγκου.
- Μείωση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στις μη επιθυμητές περιοχές ελαχιστοποιώντας τις «παράπλευρες απώλειες»
- Μπορούν να δράσουν και σε επίπεδο ιστών και σε επίπεδο κυττάρων



# Στόχευση όγκων

## ■ Παθητική

μέσω αγγείων (ενδοφλέβια) να μεταφερθούν λόγω της υπερδιαπερατότητάς και με 'διαρροή' των αγγείων στην ασθενική περιοχή

## ■ Ενεργητική (τοπική - ενδοσκοπική)

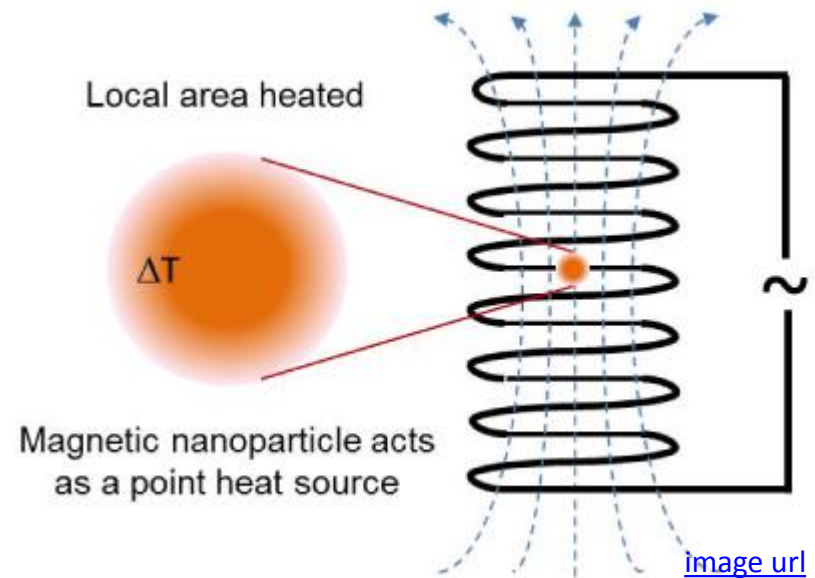
βασίζεται στην επιπλέον ή αποκλειστική έκφραση διαφορετικών υποδοχέων και φυσικών χαρακτηριστικών των όγκων. Ακριβής στόχευση : Ενεργοποίηση νανοσωματιδίων με παράγοντες που υπάρχουν μόνο στα καρκινικά κύτταρα

## Σημαντικός παράγοντας το μέγεθος του νανοσωματιδίου



# Μαγνητικά νανοσωματίδια για καταστροφή καρκινικών κυττάρων

- Μαγνητικά Νανοσωματίδια (νανο-φερριτές) με φορείς στην επιφάνεια τους για επιλεκτική σύνδεση με καρκινικά κύτταρα
- Οδήγηση και συσσώρευση νανοσωματιδίων στη περιοχή ενδιαφέροντος με τη χρήση μαγνητικού πεδίου (μαγνητικός τομογράφος)
- Τοπική αύξηση της έντασης του μαγνητικού πεδίου, διέγερση των νανοσωματιδίων και αύξηση θερμοκρασίας
- Καταστροφή όγκου για θερμοκρασίας  $> 43^{\circ}\text{C}$  – Τοπικά ελεγχόμενη θέρμανση – Μικρές βλάβες στον υγιή ιστό





# Νανοσωματίδια για αποφυγή μεταστάσεων

- Νανοσωματίδια σιλικόνης - φαρμάκων με πρωτεΐνες στην επιφάνεια τους
- Ενδοφλέβια χορήγηση συστήματος NP-πρωτεϊνών
- Προσκόλληση NP-πρωτεϊνών σε λευκά αιμοσφαίρια
- Μεταφορά τους μέσω αίματος και καταστροφή καρκινικών κυττάρων που μεταφέρονται για μετάσταση μέσω σύγκρουσής του με τα λευκά αιμοσφαίρια



Τέλος Ενότητας

Σε περίπτωση που δεν αναφέρεται πηγή, το υλικό έχει δημιουργηθεί από τον ίδιο τον διδάσκοντα.



# Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Πανεπιστήμιο Πατρών, Όνομα μέλους ή μελών ΔΕΠ 2014:  
Ελευθέριος Αμανατίδης. «Βιοϋλικά». Έκδοση: 1.0. Πάτρα 2014. Διαθέσιμο  
από τη δικτυακή διεύθυνση: <https://eclass.upatras.gr/courses/CMNG2117/>.



# Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Αθηνών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την 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.



# Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.