



Nanocellulose and Nanogels as Modern Drug Delivery Systems

Dr. ing. PAVALOIU RAMONA-DANIELA

*National Institute for Chemical Pharmaceutical R&D,
Calea Vitan 112, Sector 3, 031299 Bucharest, Romania*

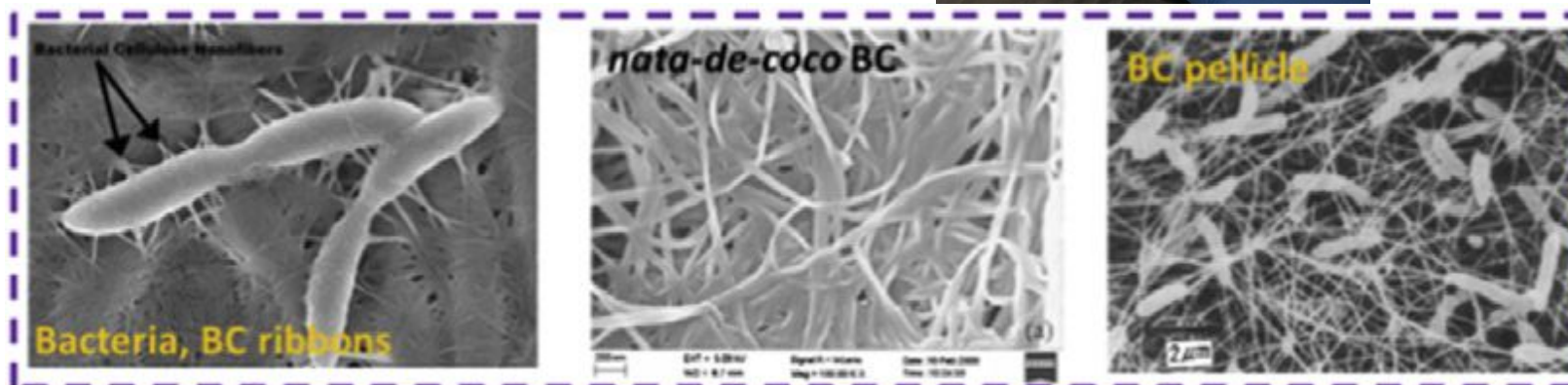
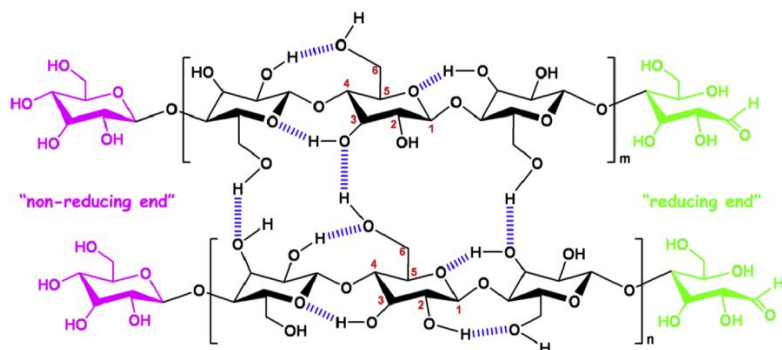
CUPRINS

- ❑ **Nanoceluloza in aplicatii de eliberare a medicamentelor**
 - ✓ Nanoceluloza - Structura
 - ✓ Nanoceluloza – Metode de preparare
 - ✓ Nanoceluloza - Proprietati
 - ✓ Nanoceluloza in aplicatii de eliberare a medicamentelor

- ❑ **Nanogelurile ca sisteme moderne de eliberare a medicamente (DDS)**
 - ✓ Nanogelurile - Notiuni introductive
 - ✓ Nanogelurile - Proprietati
 - ✓ Nanogelurile – Metode de preparare
 - ✓ Nanogelurile in aplicatii de eliberare a medicamentelor

Nanoceluloza - Structura

- ❑ NC este o **polizaharidă sintetizată microbiologic**
- ❑ specii de bacterii ***Aerobacter*, *Gluconacetobacter (Acetobacter)*, *Achromobacter*, *Agrobacterium*, *Alcaligenes*, *Azotobacter*, *Pseudomonas*, *Rhizobium* și *Sarcina*.**



Nanoceluloza – Metode de obtinere



CULTURA STATICA

Aspect: membrana gelatinoasa (pelicula)

Dezavantaje:

- procesul de productie lent;
- Suprafata mare a vaselor de cultura;

Avantaje:

material adecvat pentru aplicatii biomedicale.

CULTURA DINAMICA (SUB AGITARE)

Aspect: micro/nanofibrile dispersate ca material floconar

Dezavantaje:

grad de polimerizare, rezistenta mecanica și cristalinitate mai scazute;

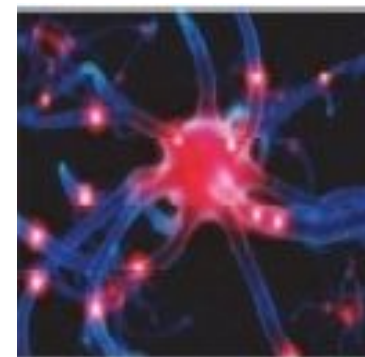
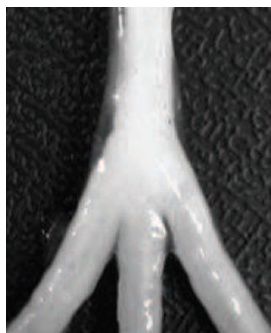
Avantaje:

procesul de productie este mult mai rapid.



Nanoceluloza - Proprietati

- ☐ Puritate mare
- ☐ Biodegradabilitate
- ☐ Biocompatibilitate
- ☐ Cristalinitate ridicata (80–95%),
- ☐ Rezistenta mecanica ridicata
- ☐ Capacitate mare de incarcare
- ☐ Elasticitate



Nanoceluloza in aplicatii de eliberare a medicamentelor

Nanoceluloza - Aplicatii Externe

- ☐ Nanoceluloza in aplicatii topice (efect local)
- ☐ Nanoceluloza in aplicatii transdermice (efect sistemic)

Material	Rol	Substanta activa	Aplicatie
NC	Matrice	Octenidina	Aplicatii topice/ pansamente cu antiseptic
NC	Matrice	Clorura de benzalconiu	Aplicatii topice/ pansamente cu antiseptic
NC	Matrice	Polihexanida	Aplicatii topice/ pansamente cu antiseptic
NC	Matrice	Tetraciclina	Aplicatii topice/ pansamente
NC multistrat	Matrice	Ceftriaxona	Aplicatii topice/ pansamente
NC	Matrice	Tetraciclina	Aplicatii topice/ transdermice

Nanoceluloza in aplicatii de eliberare a medicamentelor

Nanoceluloza - Aplicatii Externe

- ❑ Nanoceluloza in aplicatii topice (efect local)
- ❑ Nanoceluloza in aplicatii transdermice (efect sistemic)

Material	Rol	Substanta activa	Aplicatie
NC	Matrice	Insulina	Aplicatii topice/ trandermice
NC poly(ethylene oxide)-b-poly(caprolactone)	Matrice	Retinol	Aplicatii topice/ trandermice Eliberare prelungita
NC - glicerina	Matrice	Diclofenac	Aplicatii topice/ trandermice Eliberare lenta
NC - glicerina	Matrice	Lidocaina	Aplicatii topice/ trandermice Eliberare prelungita

Nanoceluloza in aplicatii de eliberare a medicamentelor

Nanoceluloza - Aplicatii Interne (Into-the-Body)

- ☐ Administrare orala
- ☐ Implanturi

Material	Rol	Substanta activa	Aplicatie
NC	Matrice	Berberina	Eliberare controlata
NC - CMC	Matrice	Ibuprofen	Eliberare controlata (pH)
NC	Matrice	Teofilina	Eliberare controlata (pH)
NC	Matrice	BSA	Eliberare controlata(pH)
NC - microparticule de caragenan	Matrice	Doxorubicina	Eliberare prelungita/ Eliberare locala in tumoare/ Implant in terapia cancerului
NC – microparticule de Alginat	Matrice	Doxorubicina	Eliberare prelungita/ Eliberare locala in tumoare/ Implant in terapia cancerului

Nanoceluloza in aplicatii de eliberare a medicamentelor

Nanoceluloza - Aplicatii Interne (Into-the-Body)

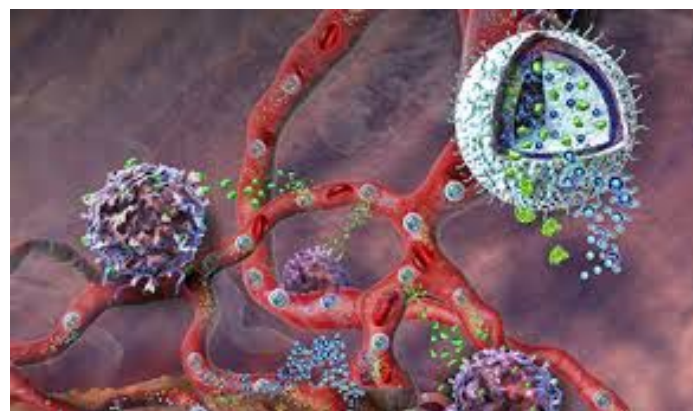
❑ Administrare orala

Material	Rol	Substanta activa	Aplicatie
NC	Agent de filmare	Paracetamol	Eliberare prelungita
NC – PVA-Chitosan	Agent de ranforsare Agent de filmare	Ibuprofen	Eliberare prelungita

- ❑ material de ranforsare - compozitul cu continut mare de NC a prezentat viteze de eliberare mai scazute decat celelalte formulari
- ❑ material de filmare - stratul de NC folosit la acoperirea compozitelor a oferit o bariera aditionala care cauzeaza o gonflare mai redusa a compozitului si o intarziere a profilelor de eliberare
- ❑ Comparare (Aquacoat *ECD* – *ethylcellulose aqueous dispersion*)

Nanogelurile - Notiuni introductive

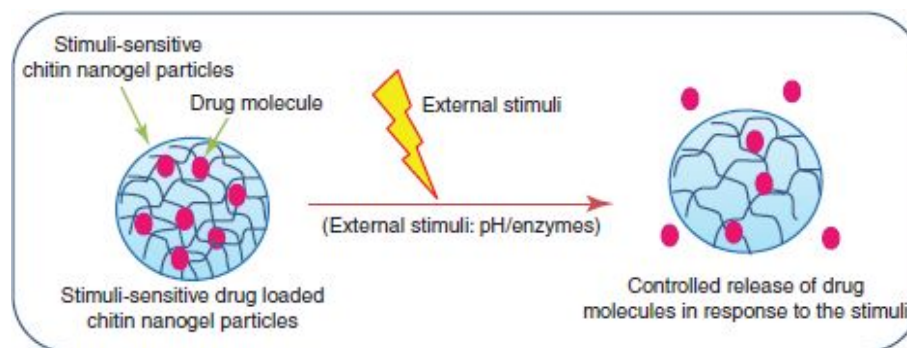
- ❑ Hidrogelurile sunt rețele tridimensionale compuse din polimeri sintetici si/sau naturali, care absorb si retin o cantitatitate semnificativa de apa.
- ❑ **nanogeluri** – *particule de hidrogel la scara nanometrica*
- ❑ termenul de nanogel a fost introdus de **Kabanov si Vinogradov** pentru a defini rețele polimerice reticulate de polyethyleneimine si PEG utilizate pentru eliberarea polinucleotidelor



Nanogelurile -Proprietati

❑ Caracteristicile hidrogelurilor:

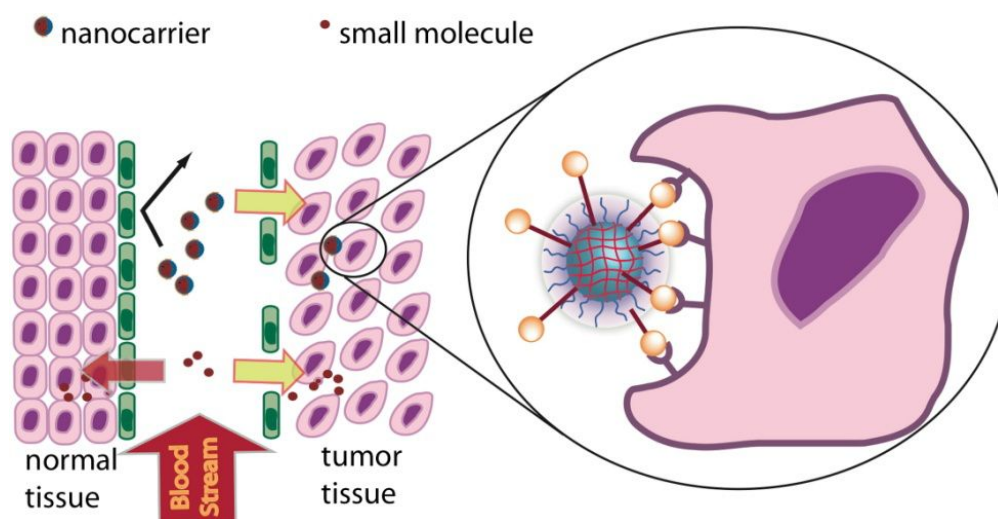
- ✓ flexibilitate
- ✓ versatilitate
- ✓ o capacitate mare de absorbtie
- ✓ biocompatibilitate
- ✓ structura interna adecvata pentru incorporarea substantelor active
- ✓ nanogelurile pot fi proiectate astfel incat sa-si modifice proprietatile sub actiunea unor stimuli externi - ***nanogeluri sensibile la stimuli***



Nanogelurile -Proprietati

❑ Caracteristicile nanoparticulelor

- ✓ dimensiunile foarte mici (10-200 nm)
- ✓ timp prelungit in circulatia sangvina
- ✓ Pot fi proiectate pentru eliberare la tinta (eliberare la tinta activa / eliberare la tinta pasiva)



- ✓ EPR este un efect se manifesta prin marirea permeabilitatii vasculaturii si permite nanoparticulelor sa se acumuleze in spatiul extracelular

- ✓ Legarea de suprafata nanoparticulelor a unor liganzi cu afinitate de legare la organul, celula sau tesutul tinta

- ✓ Liganzi: molecule mici pentru care exista receptori pe diferite celule, acizi nucleici, hormoni, anticorpi, fragmente de anticorpi

Nanogelurile – Metode de preparare

❑ auto-asamblarea polimerilor

- ✓ asocierea controlata a polimerilor amfifili sau polimeri hidrofilii legati prin legaturi de hidrogen, forte hidrofobe, fortele van der Waals și/sau interactiunile electrostatice
- ✓ proces simplu si ieftin realizat in conditii usoare

- BSA–chitosan incarcate cu DOX (EE =46.3%)
- CMC incarcate cu metotrexat (EE = 14.2%)

❑ reticularea polimerilor preformati

- ✓ click chemistry
- ✓ fotoreticulare
- ✓ reticulare mediată de enzime

Nanogelurile – Metode de preparare

❑ Polimeri utilizati in sinteza nanogelurilor

✓ Polimeri naturali si derivatii lor:

acid hialuronic (HA), alginatul, pectina, caragenan, dextran, chitosan, collagen, gelatina, chitina, fibrina, pullulan

✓ Polimeri sintetici:

PEG - poli (etilen glicol); PLA - poli (acid lactic); PLGA - poli (lactic-coglicolic acid); PCL - policaprolactona, poli (N-vinilpirolidona); PAA - poli(acid acrilic);

✓ Combinatii de polimeri naturali si sintetici

P (co-peptide PEG), alginat-g- (PEO-PPO-PEO), P (PLGA-co-serina), Alginat-acrilat, P (peptida HPMA-g), HA-g-NIPAAm

Nanogelurile – Metode de preparare

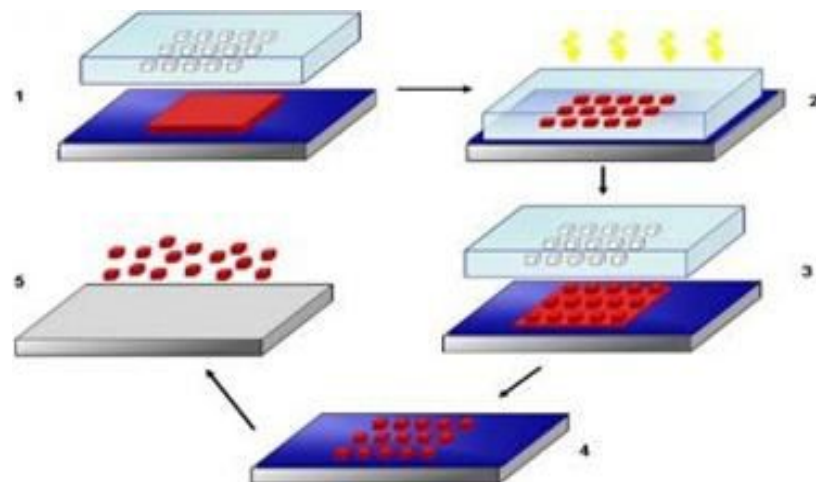
□ polimerizarea monomerilor

- ✓ polimerizarea prin precipitare
- ✓ polimerizarea prin emulsie
- ✓ polimerizarea prin emulsie inversa

□ fabricarea asistata de matrite a nanogelurilor

- ✓ fotolitografie

1. *polimerul a fost plasat pe o placa acoperita cu cerneala fotorezistentă,*
2. *Polimerul este presat de un șablon de cuarț și expus la lumină UV intensă,*
3. *sablonul a fost îndepărtat*
4. *particulele fabricate sunt colectate direct prin dizolvarea substratului în apă.*



Nanogelurile in aplicatii de eliberare a medicamentelor

□ Cancer

- ✓ inglobarea unor agenti terapeutici de natura diversa: substante active cu molecula mica si ARN cu interferenta mica (siRNA)
- ✓ Inglobarea si eliberarea a doua substante simultan - administrarea concomitenta a doua sau mai multe medicamente anticancer (*terapia combinationala*)
- ✓ dimensiunile nanogelurilor (dimensiuni nanometrice) asigura ca majoritatea nanogelurilor pot fi administrate direct la zone specifice din interiorul celulei (*livrare intracelulara a medicamentului*)
- ✓ diferitele tipuri de nanogeluri au fost frecvent studiate ca DDS pentru terapia cancerului:
 - Nanogelurile sensibile la stimuli;
 - Nanogelurile sensibile la doi sau mai multi stimuli;
 - Nanogelurile acoperite cu PEG.

Nanogelurile in aplicatii de eliberare a medicamentelor

1. Nanogelurile cu raspuns la pH

❑ sisteme care recunosc pH tumorori

- ✓ pH extracelular al tumorii (6.5–7.2)
- ✓ pH celule normale (7.4)
- ✓ pH intracelular al tumorii (4.0 – 6.0)

❑ Au un raspuns mai rapid decat hidrogelurile –un tratament mai eficient

Exemple: chitosan (CS), dextran, chitina, etc + DOX

2. Nanogelurile cu raspuns la pH/temperatura

- anumite tumori raspund la doi stimuli – temperatura si pH-
- un tratament mai eficient decat in cazul nanogelurilor cu raspuns la un stimul

Exemple: poli(N-izopropilacrilamida-co-acid acrilic) (NIPA-co-Aac) +DOX

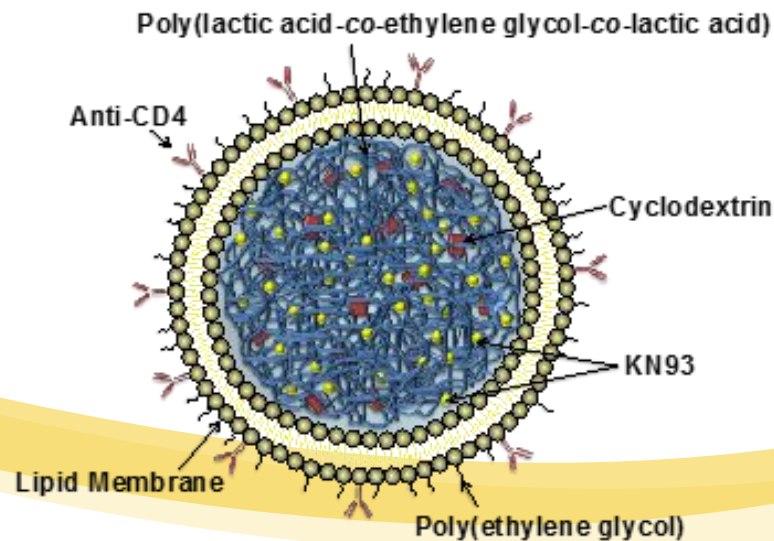
Nanogelurile in aplicatii de eliberare a medicamentelor

- ☐ Boli autoimune
- ☐ Diabet
- ☐ Boli neurodegenerative
- ☐ Boli inflamatorii

Nanogel	Substanta activa	Aplicatie
PEG-PEI	Oligonucleotide	Boli neurodegenerative Traversarea barierei hematoencefalica
Chitosan	Metotrexat	Traversarea barierei hematoencefalica
Nanolipogel	Inhibitor de calciu	Boli autoimune
Nanolipogel	Mycophenolic acid (MPA)	Boli autoimune
P[MAA-co-NVP]	siRNA	Boli inflamatorii
N-izopropilacrilamida (NIPAM) and acrilate butil (BA)	Metotrexat	Boli inflamatorii

Nanogelurile in aplicatii de eliberare a medicamentelor

□ Nanolipogeluri – sistem hibrid



Nanolipogel – nanogel pe baza de PLGA, acoperit cu un strat lipidic

Inhibitor de calciu (KN93)

Boli autoimune

Concluzii

- ❑ Cercetarile efectuate pana in prezent sugereaza ca NC este un biomaterial promitator ca matrice, agent de ranforsare si, de asemenea, ca agent de acoperire pentru sisteme de eliberare a medicamentelor
- ❑ Singurul produs comercial pe baza de NC – pansament cu proprietati antibacteriene care contine polihexanida–polihexametilen biguanida (Suprasorb X + PHMB)
- ❑ Cel mai mare obstacol in producerea unor sisteme de eliberare a medicamentelor pe baza de NC este pretul obtinerii NC
- ❑ Principala directie de cercetare privind NC este îmbunătățirea randamentului de producție. Abordările acestui obiectiv includ: izolarea de tulpini cu randamente mai mari de producție, controlarea in situ a pH-ului, suplimentarea cu diverse substraturi și variația surselor de carbon

Concluzii

- ❑ *Nanogelurile pot fi folosite la livrarea unor agenti terapeutici de natura diversă , cum ar fi: substante active cu moleculă mică (doxorubicină , paclitaxel, metotrexat, ibuprofen, insulina), ADN, siARN, proteine, etc.*
- ❑ *Nanogelurile pot fi livrate prin mai multe căi de administrare: oral, pulmonar, nazal, parenteral, intraocular și topic.*
- ❑ *Cercetarile in domeniul nanogelurilor au abordat arii terapeutice de mare interes și ingrijorare (terapia cancerui, traversarea barierei hematoencefalica, vaccinuri)*
- ❑ *In ciuda calitatilor excepționale, nu exista medicamente pe baza de nanogeluri pe piata și doar cateva sunt în studii clinice*
- ❑ ***Cercetarile privind nanogelurile si nanoceluloza ca DDS sunt inca incipiente dar exista un mare potential pentru acest tip de materiale/sisteme***

The slide features two large, thick, yellow curved lines that sweep across the upper and lower portions of the page, framing the central text. The top line starts on the left and curves towards the right, while the bottom line starts on the left and curves towards the right, mirroring the top one.

Va multumesc pentru atentie !