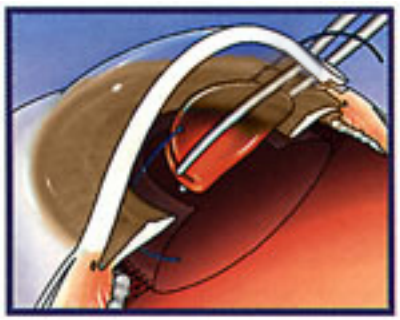
Polimeri e Biopolimeri di interesse farmaceutico

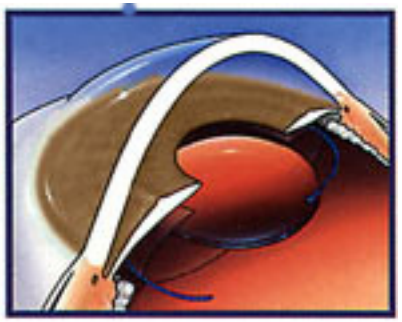
Stefano Piotto – piotto@unisa.it

Simona Concilio – sconcilio@unisa.it

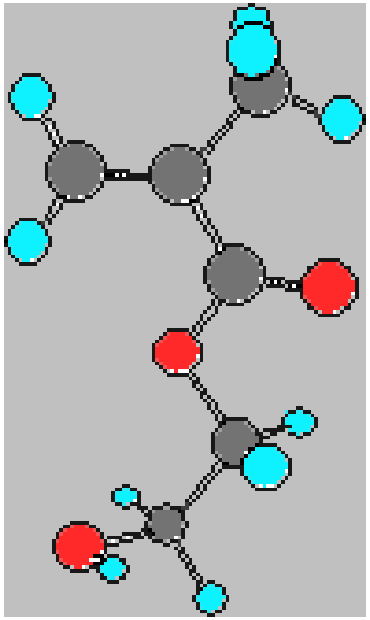
Idrogeli



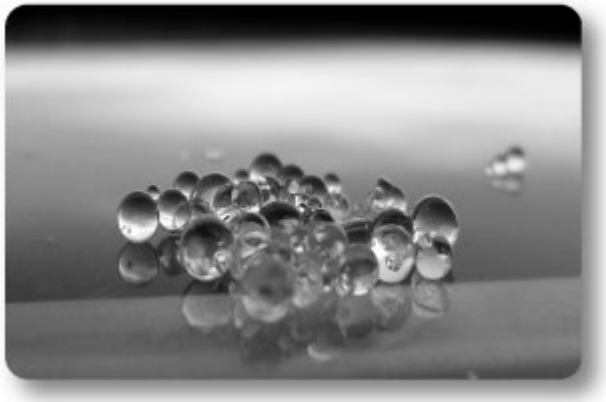
Folded Lens in Incision



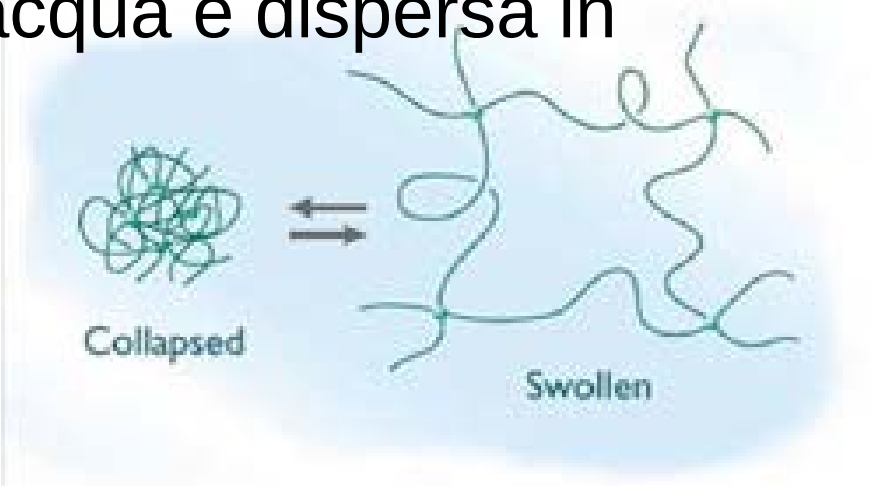
Unfolded in the Eye



Definizioni

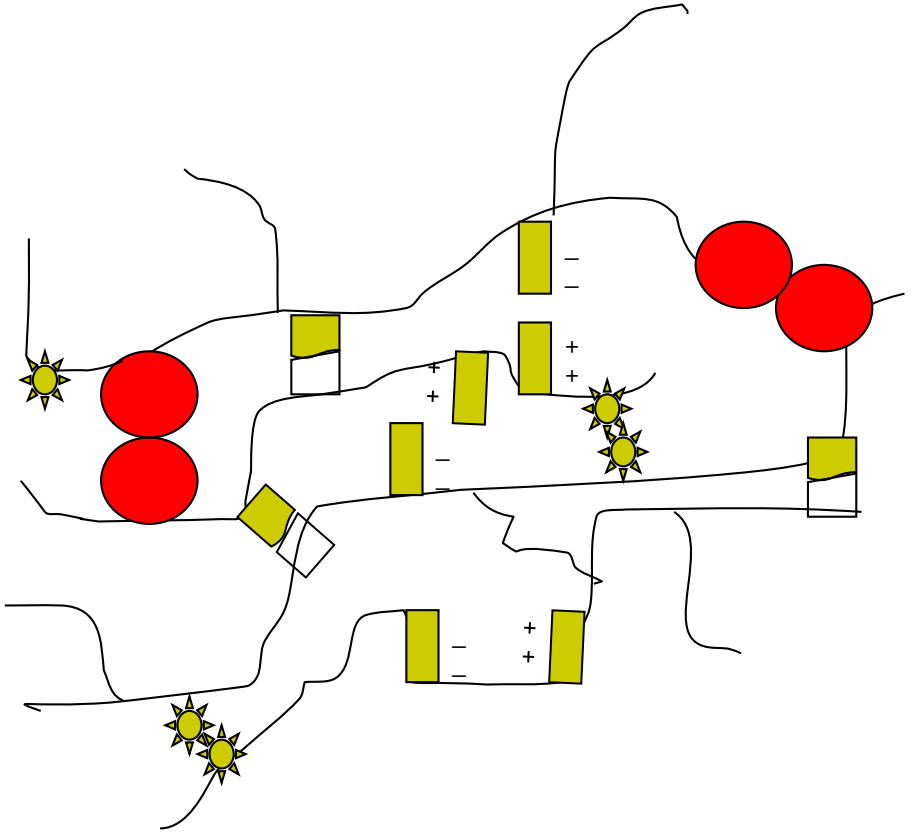


- Gli idrogeli sono polimeri reticolati, insolubili in acqua; formano una rete tridimensionale di catene polimeriche, unite da legami chimici o fisici;
- Polimeri in grado di rigonfiarsi in condizioni acquose
- Network polimerici in cui l'acqua è dispersa in tutta la struttura.



La reticolazione può essere chimica o fisica:

- per reazione di uno o più monomeri con gruppi funzionali laterali,
- legame idrogeno o ionico
- interazioni di van der Waals

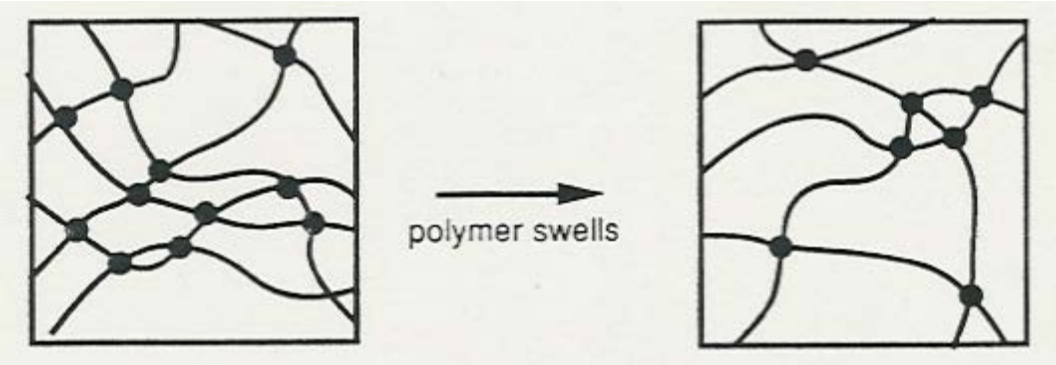


Idrogeli

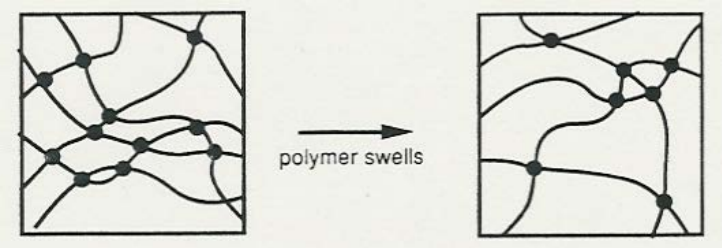
- Contengono uno o più atomi altamente elettronegativi, il che si traduce in una asimmetria di carica e favorisce legami idrogeno con l'acqua;
- A causa della loro natura idrofila, i materiali secchi assorbono l'acqua;
- Per essere definito idrogel, l'acqua deve rappresentare almeno il **10%** in peso (o in volume) del materiale;
- Quando il contenuto di acqua supera il **95%** del peso totale (o volume), l'idrogel si dice superassorbente.

Idrogel: Swelling

- Il grado di rigonfiamento (o *swelling*) può essere quantificato come :
  - rapporto tra il **volume** del campione in stato rigonfio e il volume allo stato secco
  - rapporto tra il **peso** del campione rigonfio e quello del campione secco

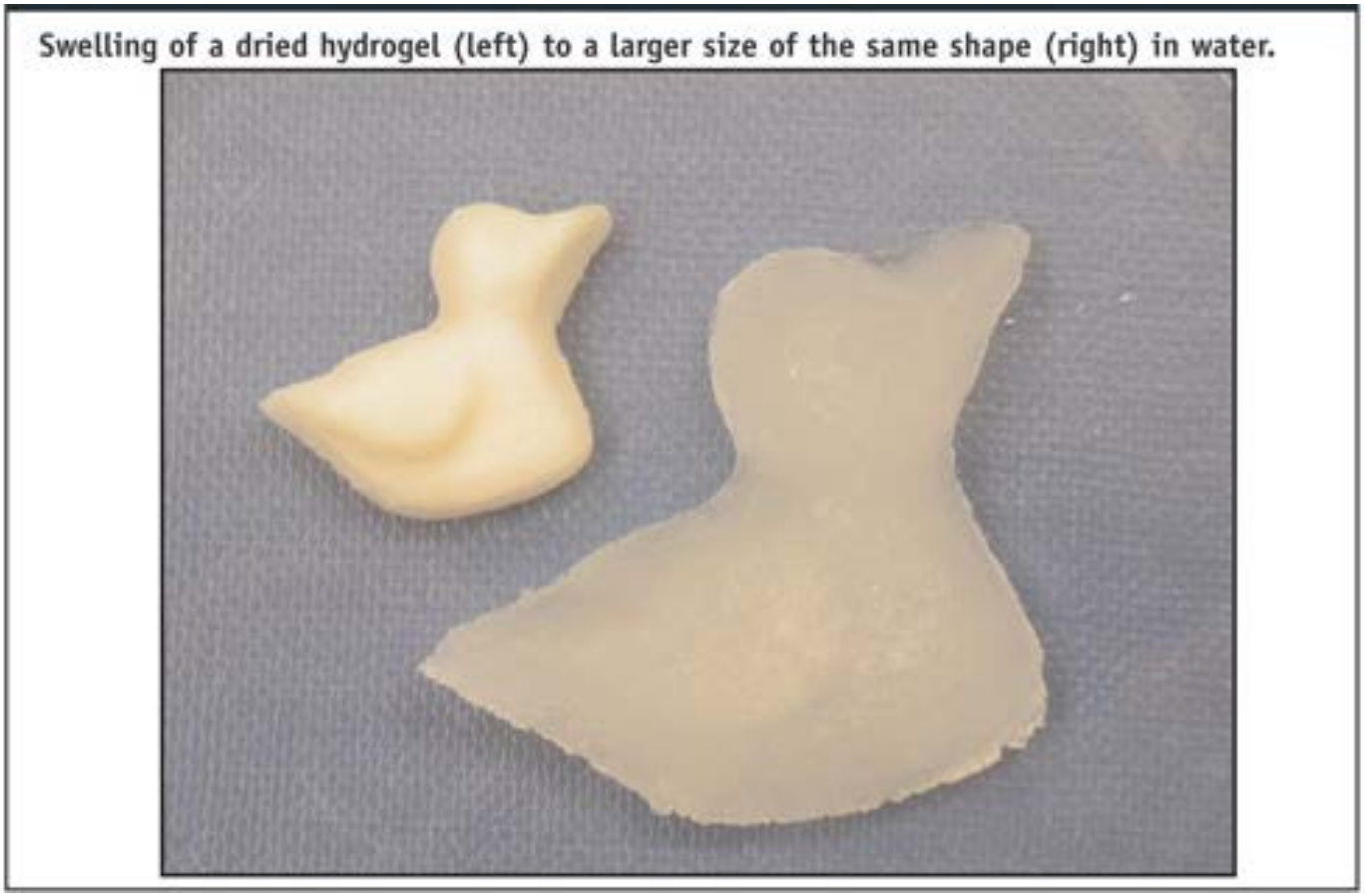


Idrogel:



- In un idrogel reticolato chimicamente, tutte le catene polimeriche sono collegate da legami covalenti per formare una rete e, in tal modo
- può essere visto come una sola molecola di grandi dimensioni o supra-macromolecola;
- La forza di rigonfiamento è controbilanciata dalla forza retrattile della struttura reticolata;
- La proprietà unica di questi gel è la capacità di mantenere la loro forma originale durante e dopo il rigonfiamento;
- Due forze diventano uguali ad un certo punto e l'equilibrio è raggiunto.

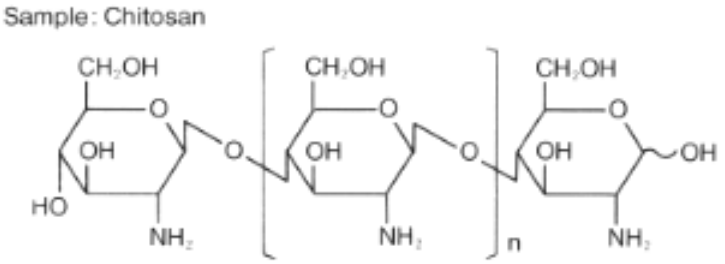
La forma si conserva



Xerogel

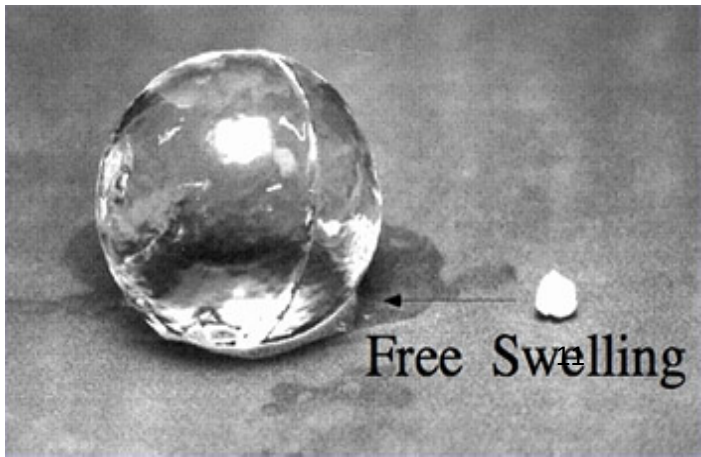
- Sono idrogel secchi
- Di solito il processo di rigonfiamento in acqua richiede molto tempo;
- Lo swelling è dovuto a una lenta diffusione di acqua attraverso le catene di polimero compatto;
- Una proprietà utile per la somministrazione di farmaci controllata.

Chitosano


Sample: Chitosan
CH2OH
O
OH
HO
NH2
O
CH2OH
O
OH
NH2
O
n
CH2OH
O
OH
OH
NH2

Idrogel: Swelling

- **Perché il grado di rigonfiamento è importante?**
  Perché da esso dipendono:
  - coefficiente di diffusione di un soluto attraverso l'idrogel
  - proprietà di superficie e mobilità di superficie
  - proprietà ottiche (in particolare per applicazioni di lenti a contatto)
  - proprietà meccaniche



Applicazioni

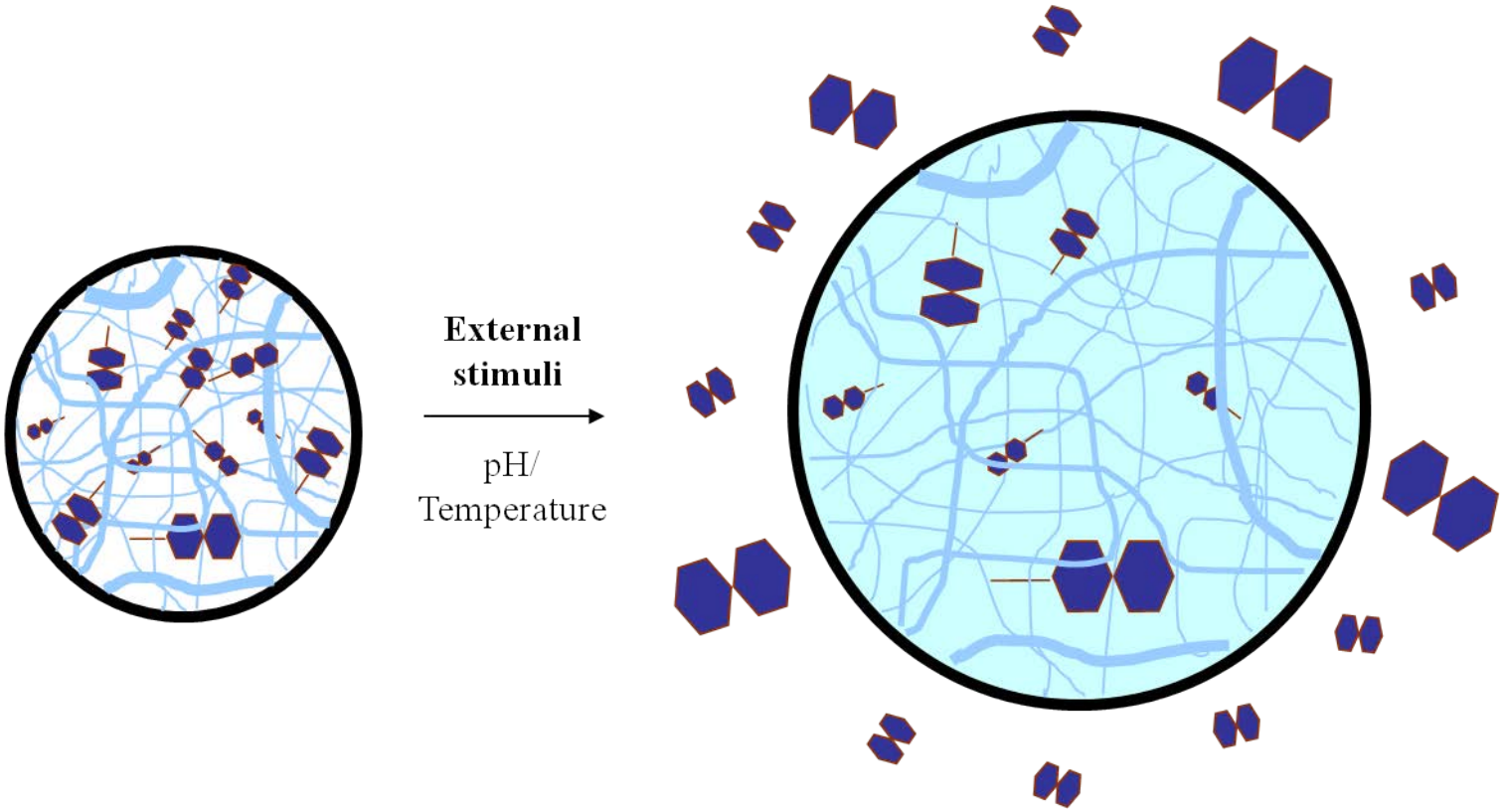
Applicazioni Farmaceutiche

- La composizione dei monomeri e le relative quantità nel multi-polimero idrogel possono essere variate per alterare le caratteristiche di diffusione e permeabilità del gel contenente agenti farmaceutici

Metodi di drug delivery

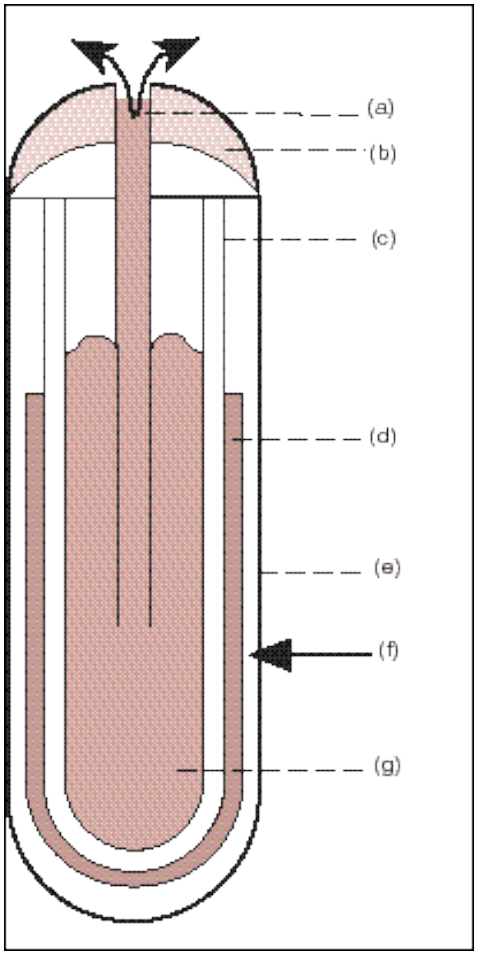
- Il farmaco viene intrappolato in idrogel durante la polimerizzazione
- Il farmaco è introdotto durante il rigonfiamento in acqua
- Il rilascio avviene per fuoriuscita del farmaco dal gel e afflusso di acqua nel gel

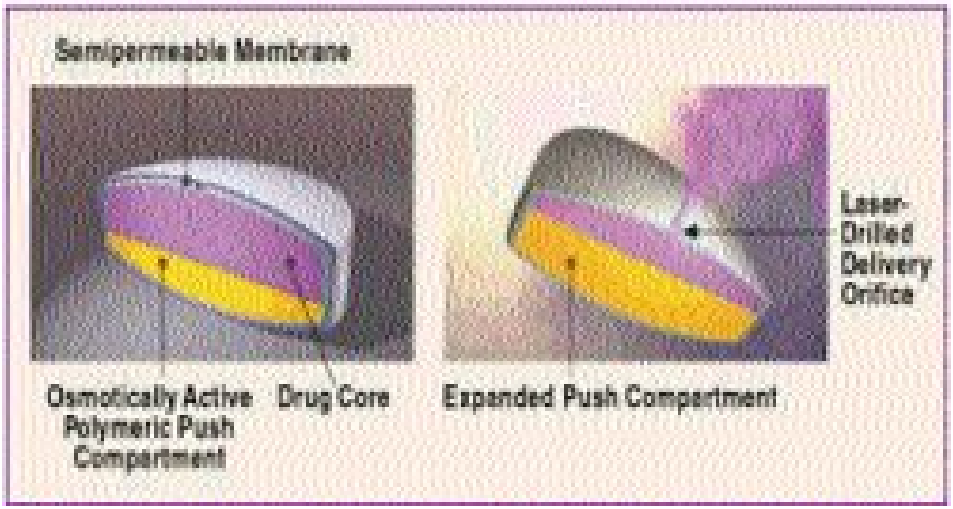
Rilascio di farmaco dal'idrogel



P. Ferreira, J. F. J. Coelho, J. F. Almeida and M. H. Gil

Drug delivery

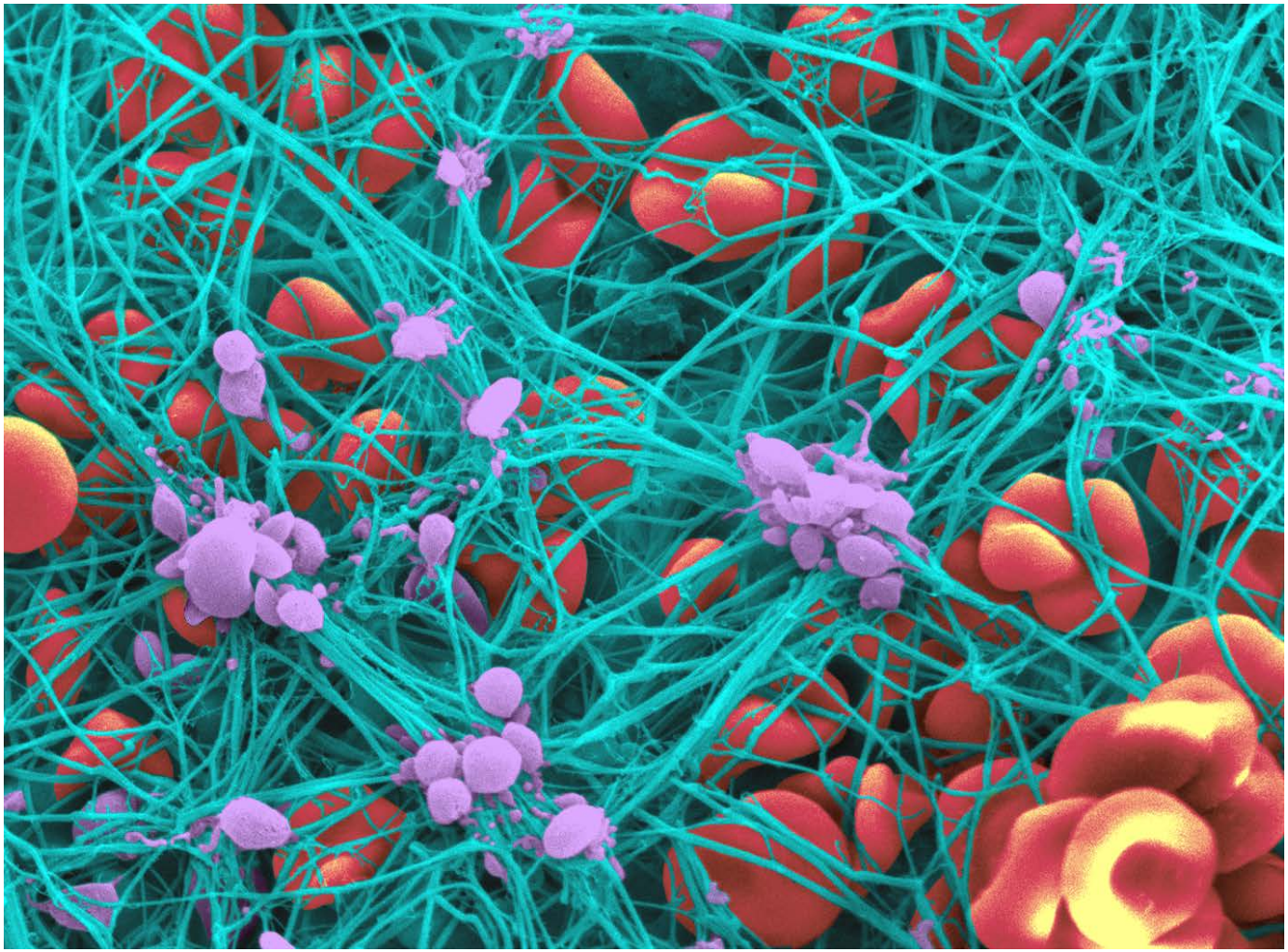




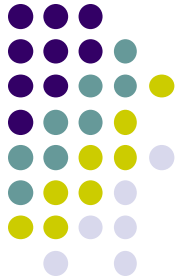
Esempi di idrogel biologici:

- Jello (gel di collagene ~ 97% acqua)
- Componenti della matrice extracellulare
- Polisaccaridi
- DNA/RNA
- coagulo di sangue
- Mucina - rivestimento dello stomaco, bronchi, intestino
- Gycocalyx - cellule epiteliali di rivestimento dei vasi sanguigni

Fibrin Hydrogel (coagulo sanguigno)



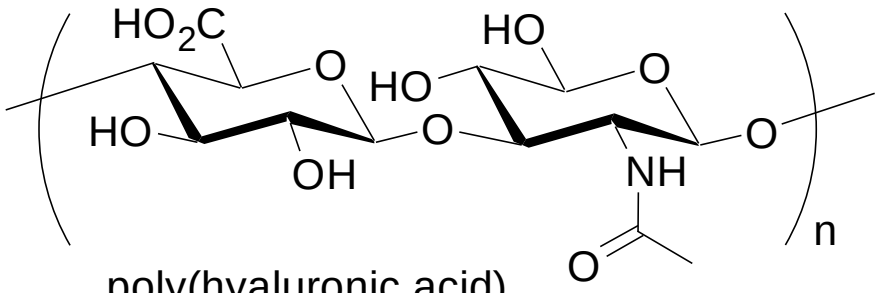
Funzione di un idrogel biologico



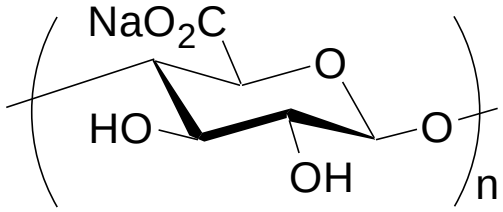
- Diminuzione della permeabilità alle molecole di grandi dimensioni
- Resistenza strutturale (per le pareti delle cellule epiteliali)
- Cattura e *clearance* di sostanze estranee
- Diminuzione della resistenza allo scivolamento/scorrimento
- Alta viscosità interna

Polimeri che formano Idrogeli

Naturali

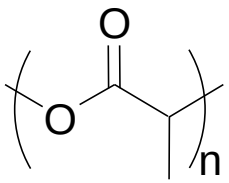


poly(hyaluronic acid)

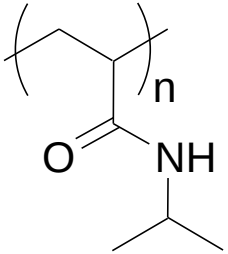


poly(sodium alginate)

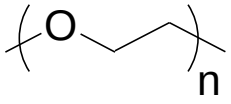
Sintetici



poly(lactic acid)

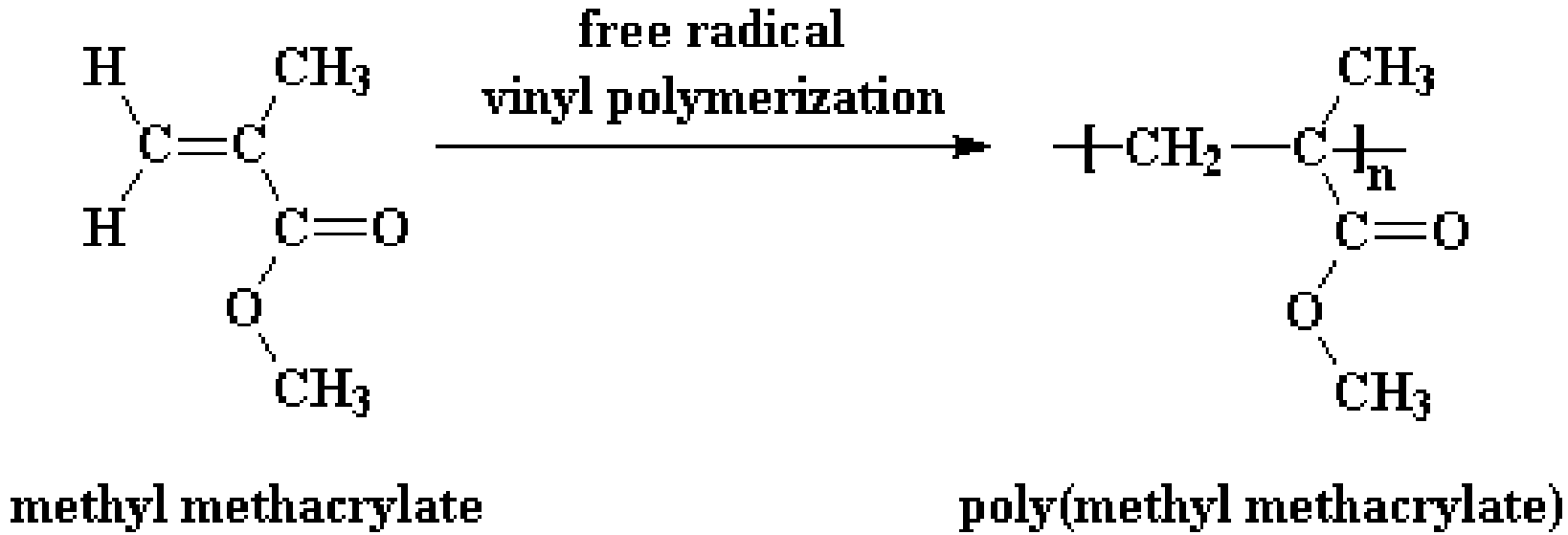


poly(N-isopropyl acrylamide)



poly(ethylene glycol)

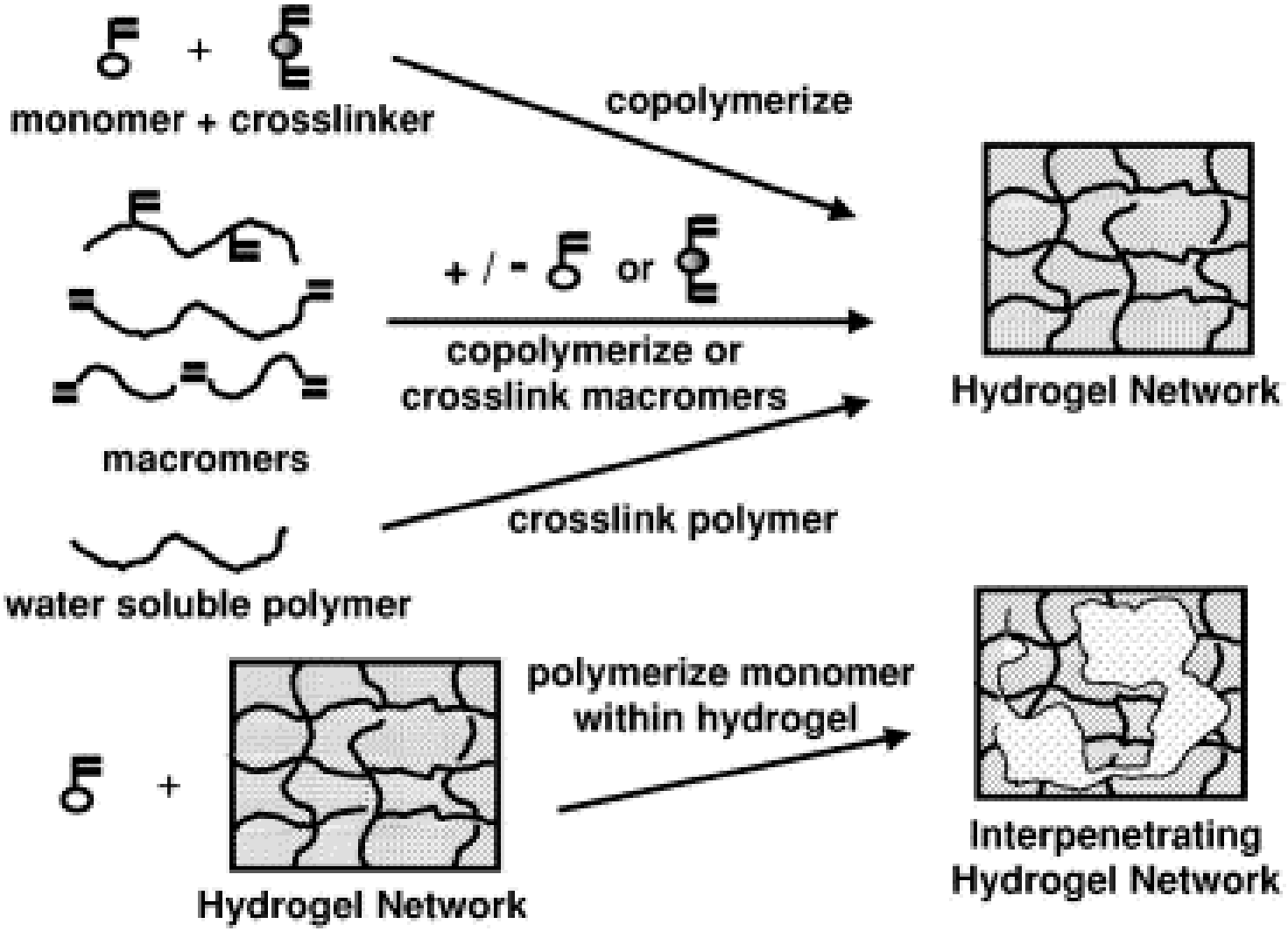
Poly(methyl methacrylate)



methyl methacrylate

poly(methyl methacrylate)

Preparazione di Idrogeli



Hoffman, A. S. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2002**, *43*, 3

GELESIS

Technology

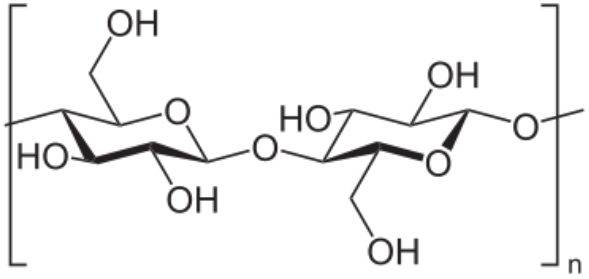
Gelesis is developing a breakthrough treatment for obesity and other related co-morbidities.

- About Gelesis
- **Technology**
- About Obesity
- Advisors (alphabetical)
- Team
- News
- Contact Us

Novel superabsorbent cellulose-based hydrogels crosslinked with citric acid

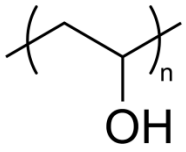
Sannino[1], et al, **Journal of Biomedical Materials Research Part A, vol. 67, 1016–1024, 2003**

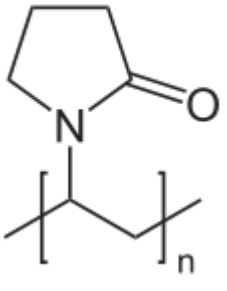
Idrogeli

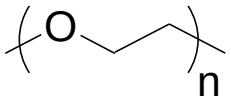


Idrogeli **altamente rigonfiabili**:

- Derivati della cellulosa
- poly(vinyl alcohol)
- poly(N-vinyl-2-pyrrolidone), PNVP
- poly(ethylene glycol)

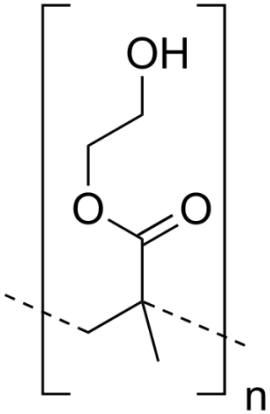






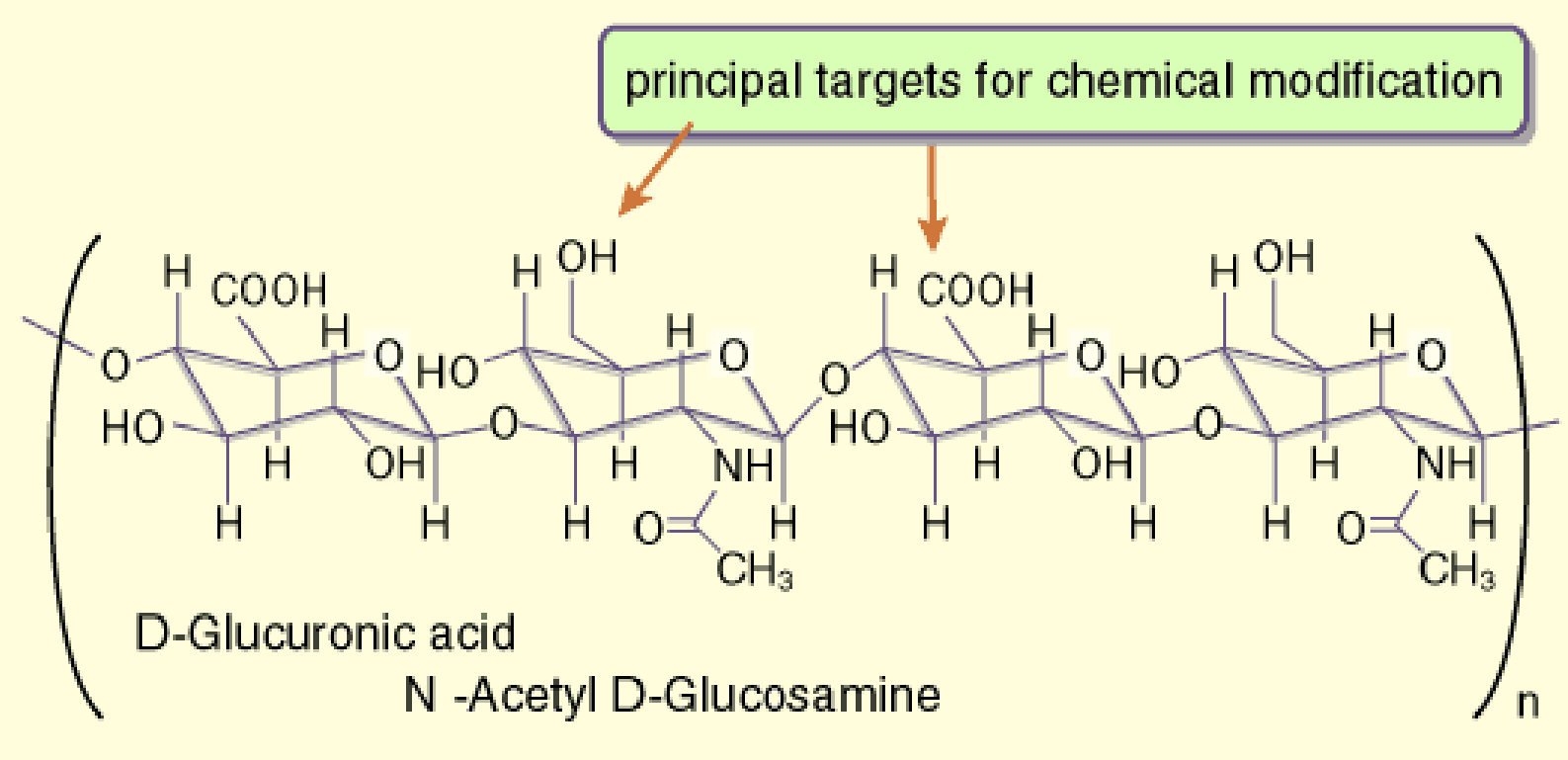
Idrogeli **poco rigonfiabili**:

- poly(hydroxyethyl methacrylate), PHEMA e derivati

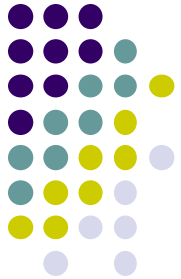


Si può copolimerizzare un monomero altamente idrofilo con altri monomeri meno idrofili, per raggiungere il grado di rigonfiamento desiderato

Acido ialuronico



Caratteristiche importanti degli idrogeli



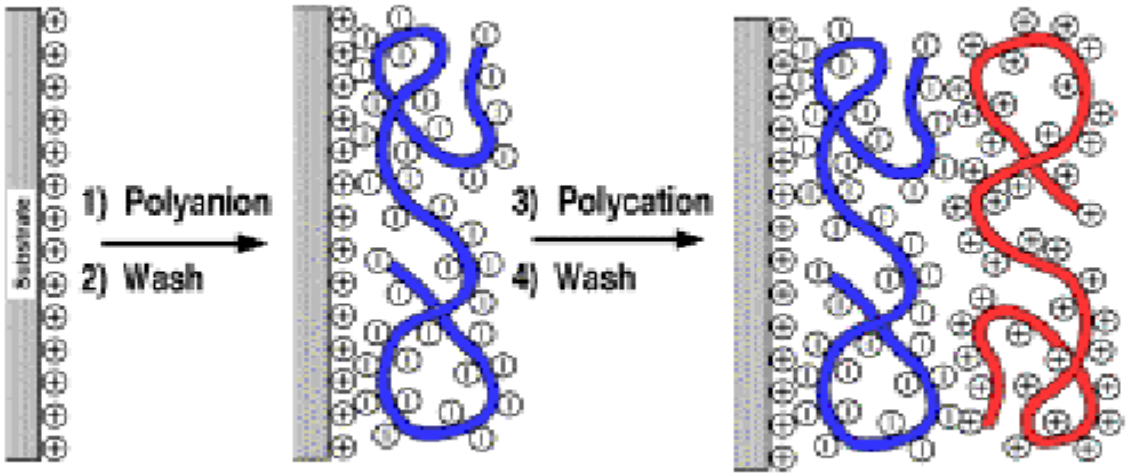
- Di solito sono polimeri altamente ionici
- Spesso mostrano grandi variazioni volumetriche in risposta alla concentrazione ionica (Ca^{++}, H^{+}) o alla temperatura
- Il volume è determinato dalla combinazione di forze attrattive e repulsive

Idrogeli polielettroliti

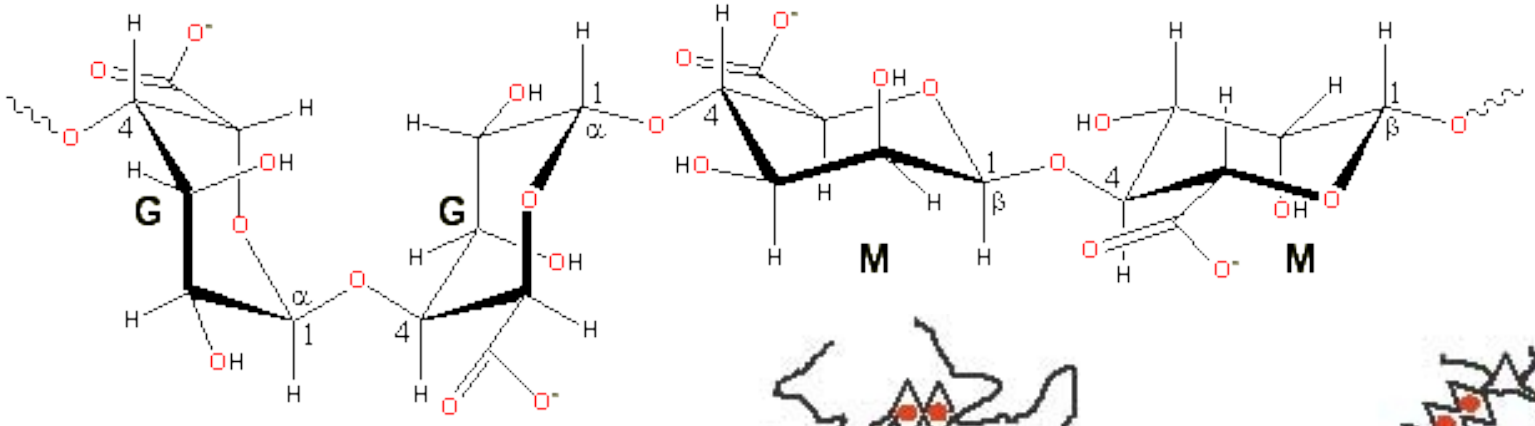
- Polyanions
  - Carboxymethylcellulose
  - Alginate
  - Dextran sulfate
  - Carboxymethyl dextran
  - Heparin
  - Carrageenan
  - Pectin
  - xanthan
- Polycations
  - Chitosan (derived from crab shells)
  - Polyethyleneimine
  - Poly(4-vinyl-N-butylpyridinium) bromide
  - Quarternized polycations
  - Poly(vinylbenzyltrimethyl)ammonium hydroxide

Polielettroliti Multilayer

Deposizione strato dopo strato

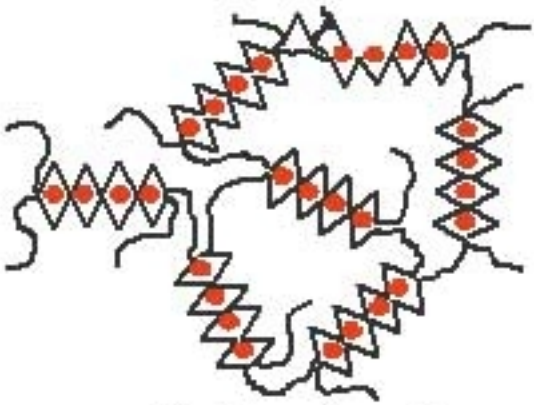


Gel di Alginato

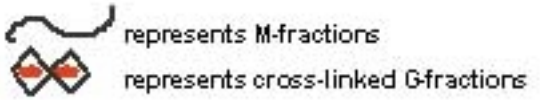


mannuronate (M)
guluronate (G)

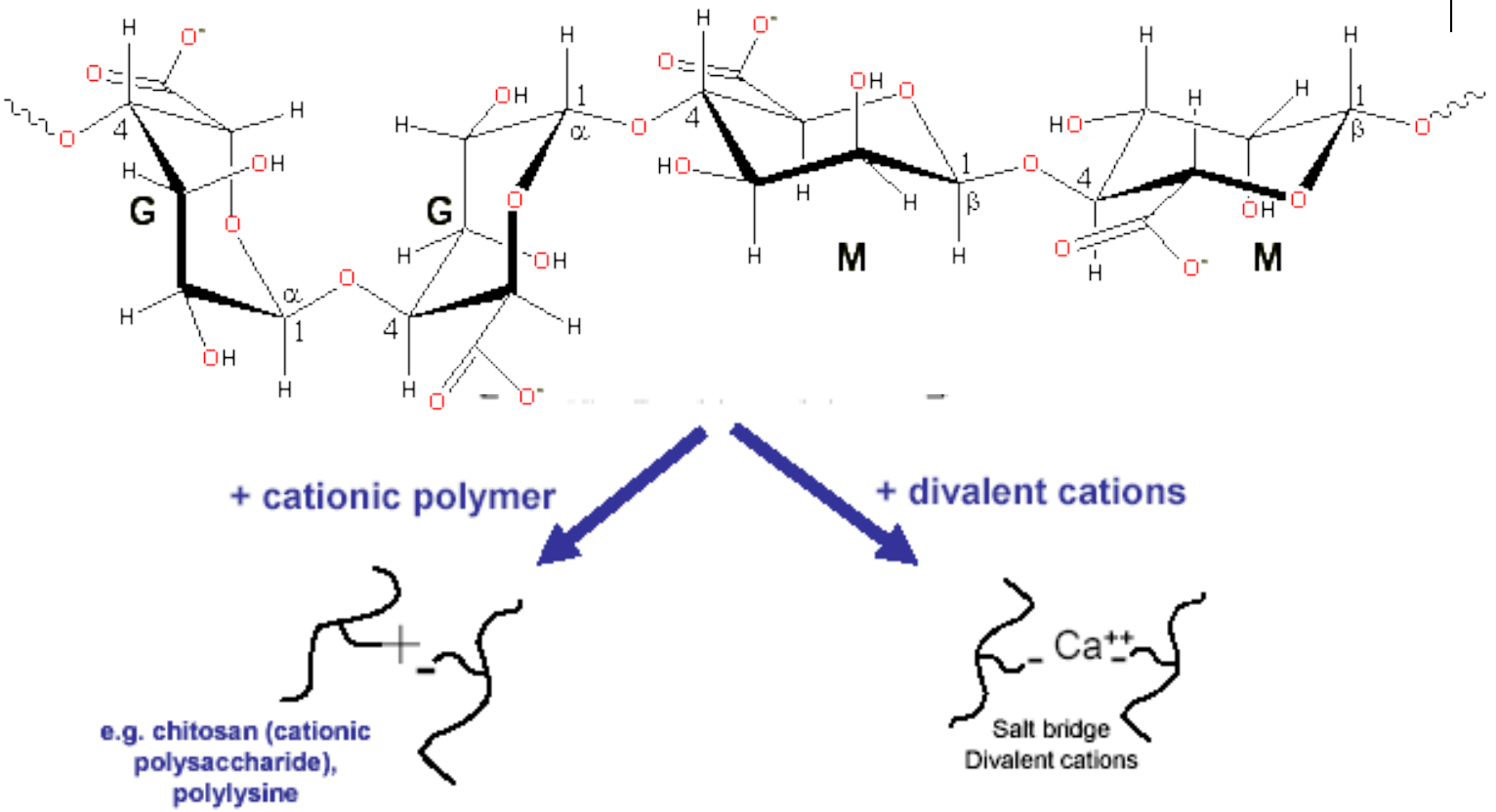
M-rich network



G-rich network

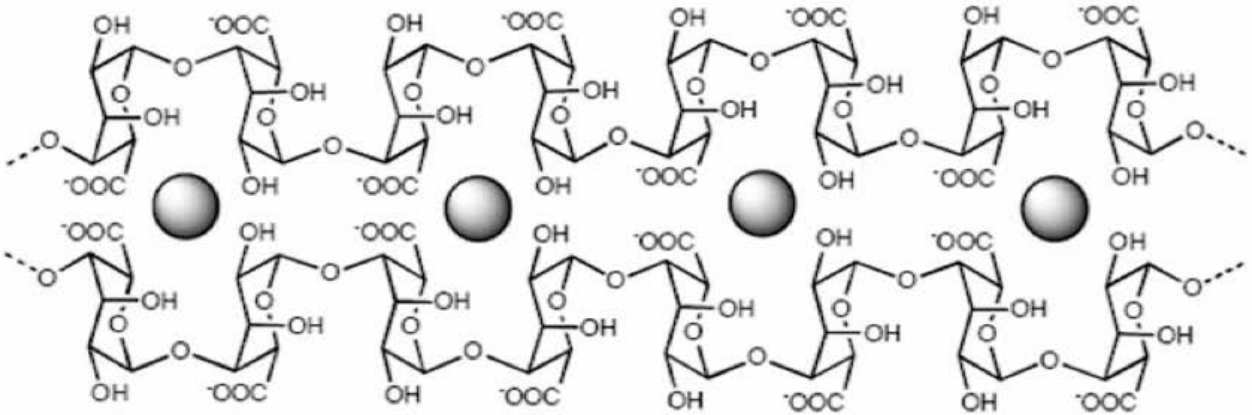


Gel di Alginato



Example of gelation

Calcium ions join together separate alginate strands



$$Ca^{2+} + 2Alg^{-} \rightarrow CaAlg_2$$

Strutture “egg-box” (a “scatola di **uova**”) caratteristiche dei geli rigidi di **alginato**.

Sodio alginato

Function

An algae-extracted gelling agent, sodium alginate is used in molecular gastronomy in association with calcium salts for the basic spherification and reverse-spherification processes, whether to make small caviar-like pearls or large ravioles.

Properties

The uses of sodium alginate take advantage of two special properties it has. On the one hand, once dissolved in an aqueous solution, sodium alginate has the property of thickening the preparation and increasing the viscosity. On the other hand, when brought into contact with a calcium solution, it forms a gel. This gelling occurs through a cold process

Creative cooking applications

By dissolving a small amount of sodium alginate in a chosen alimentary liquid, spheres with jellied edges and a liquid interior can be fashioned. The liquid simply has to be delicately dropped in a calcium solution. Alginate and calcium will join to form a gelatinous wall around the liquid sphere thus created so that the spheres will burst in the mouth. They can be served hot or cold, in a mound that reminds of caviar or dispersed in a cocktail.

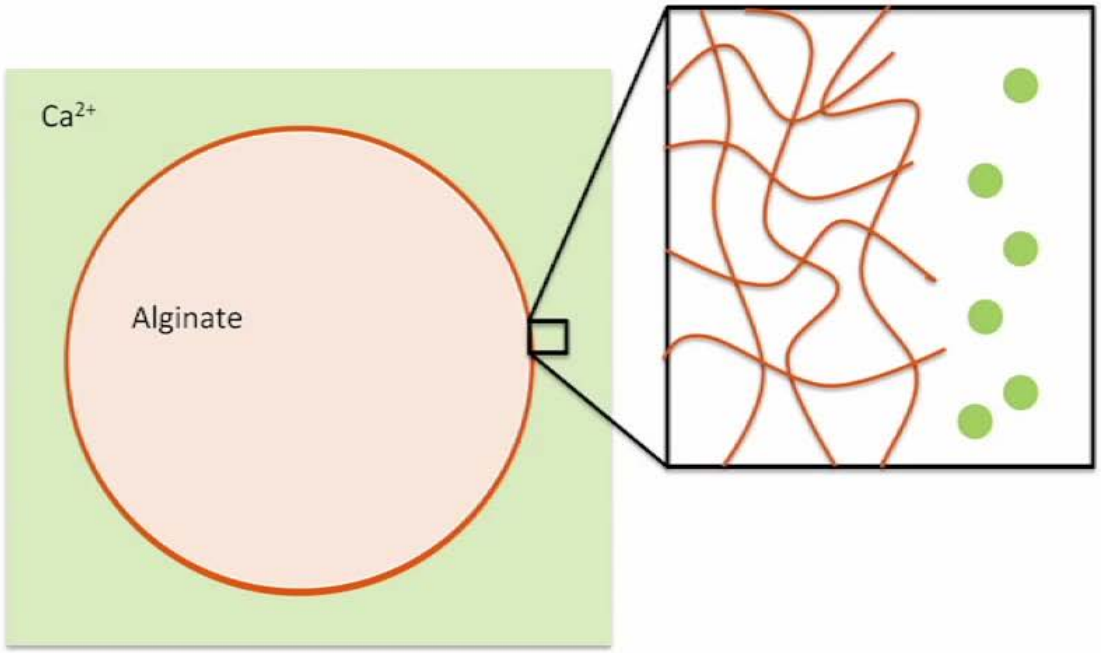
Esempi di applicazioni

- Utilizzo di gel di alginato in preparazioni di “cucina molecolare”

Video

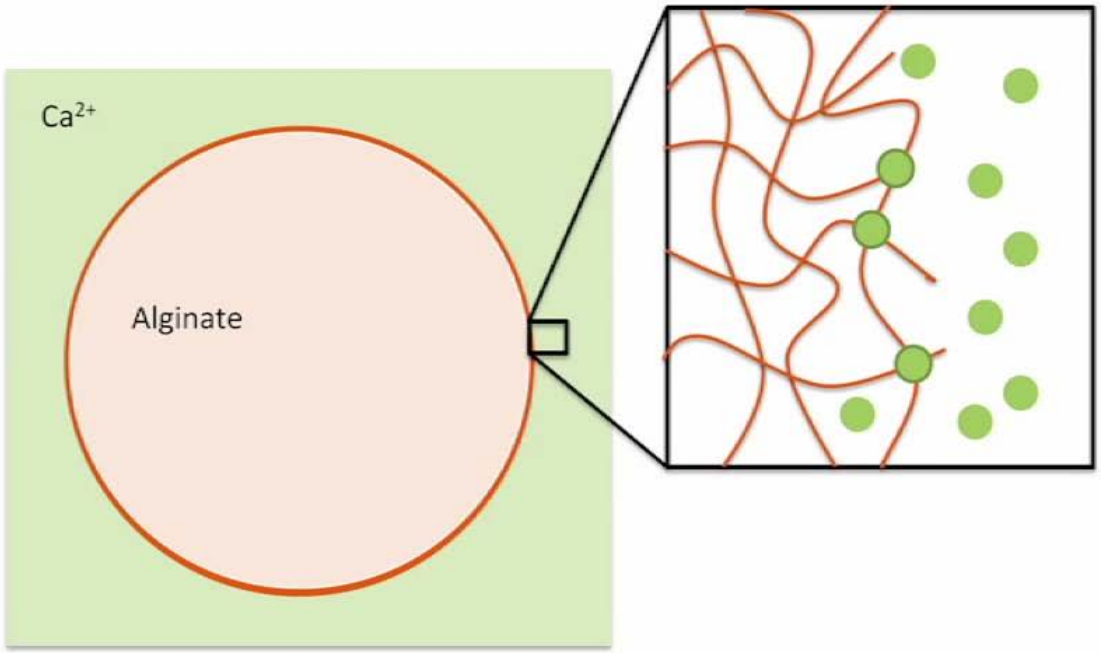
Spherification: Direct

Alginate drop forms gels with Ca^{2+} in solution



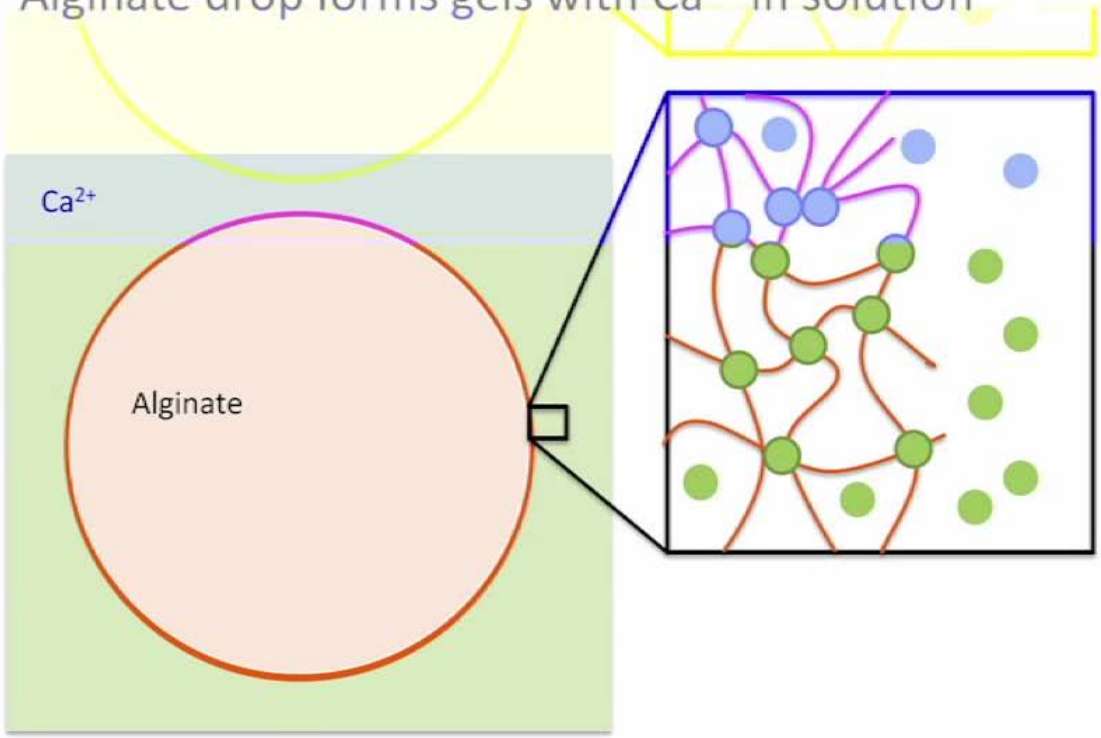
Spherification: Direct

Alginate drop forms gels with Ca^{2+} in solution



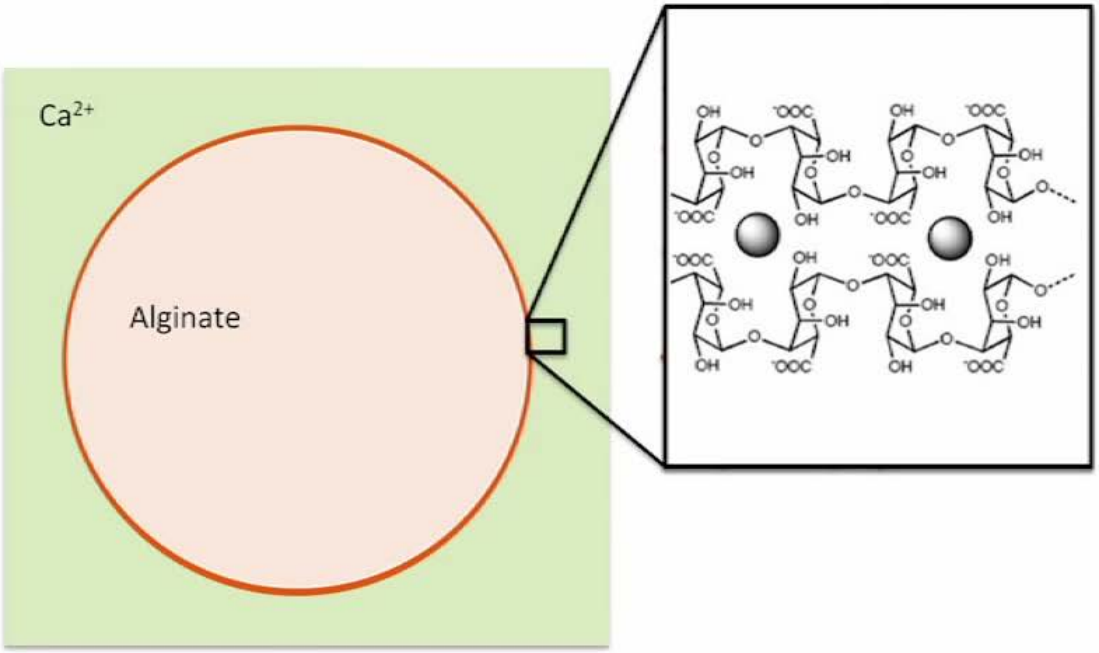
Spherification: Direct

Alginate drop forms gels with Ca^{2+} in solution



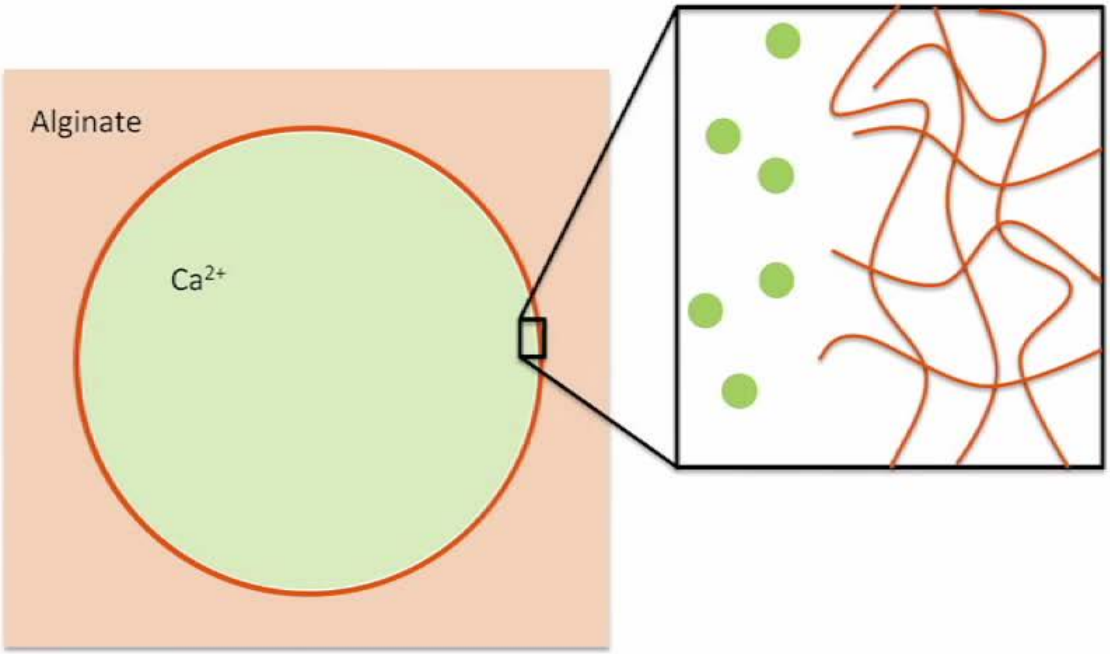
Spherification: Direct

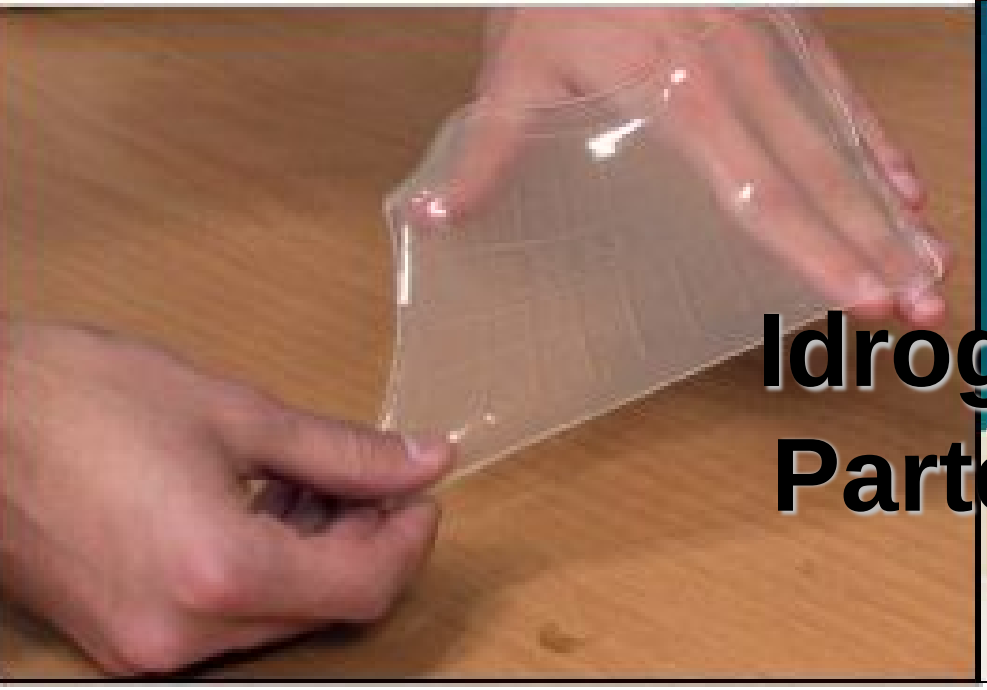
Alginate drop forms gels with Ca^{2+} in solution



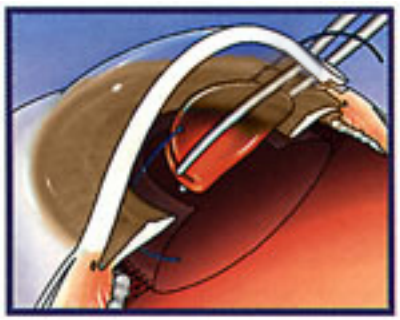
Spherification: Inverse

Ca^{2+} solution forms gels with aqueous alginate

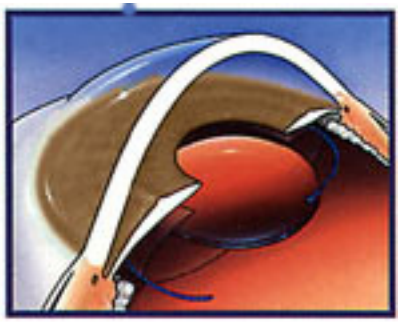




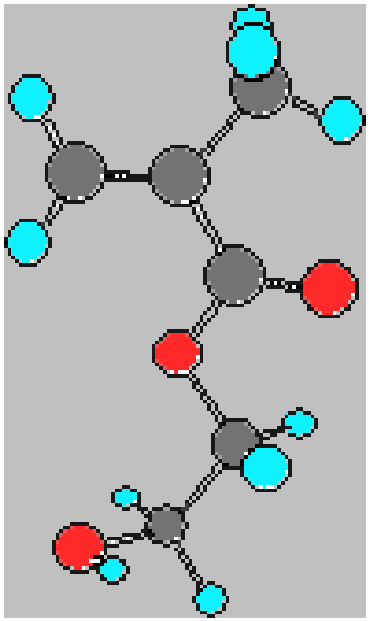
Idrogeli
Parte II



Folded Lens in Incision

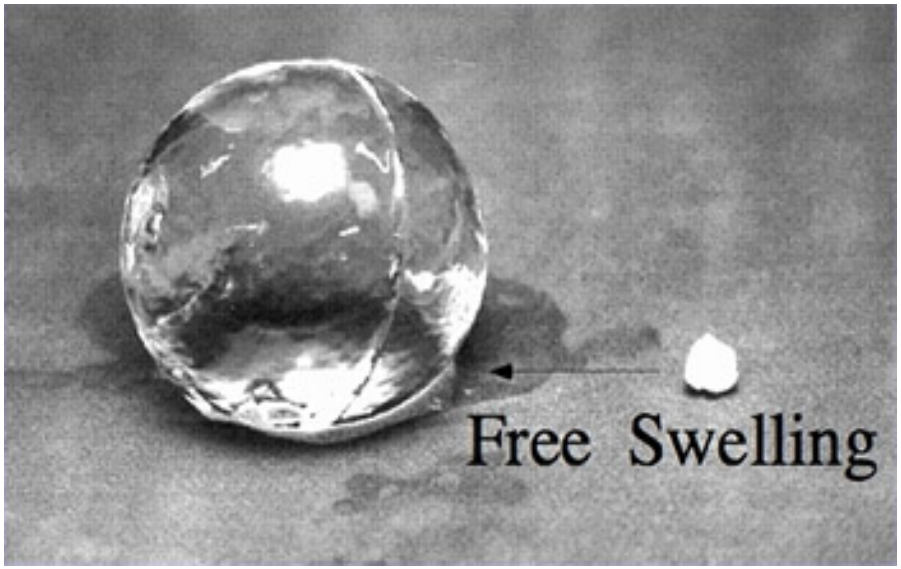


Unfolded in the Eye



Idrogeli

- Gli hydrogel sono polimeri reticolati in grado di rigonfiarsi con acqua: *swelling*
- Reagiscono a piccoli cambiamenti delle proprietà chimico-fisiche del mezzo in cui si trovano, ad es. pH, temperatura, forza ionica.

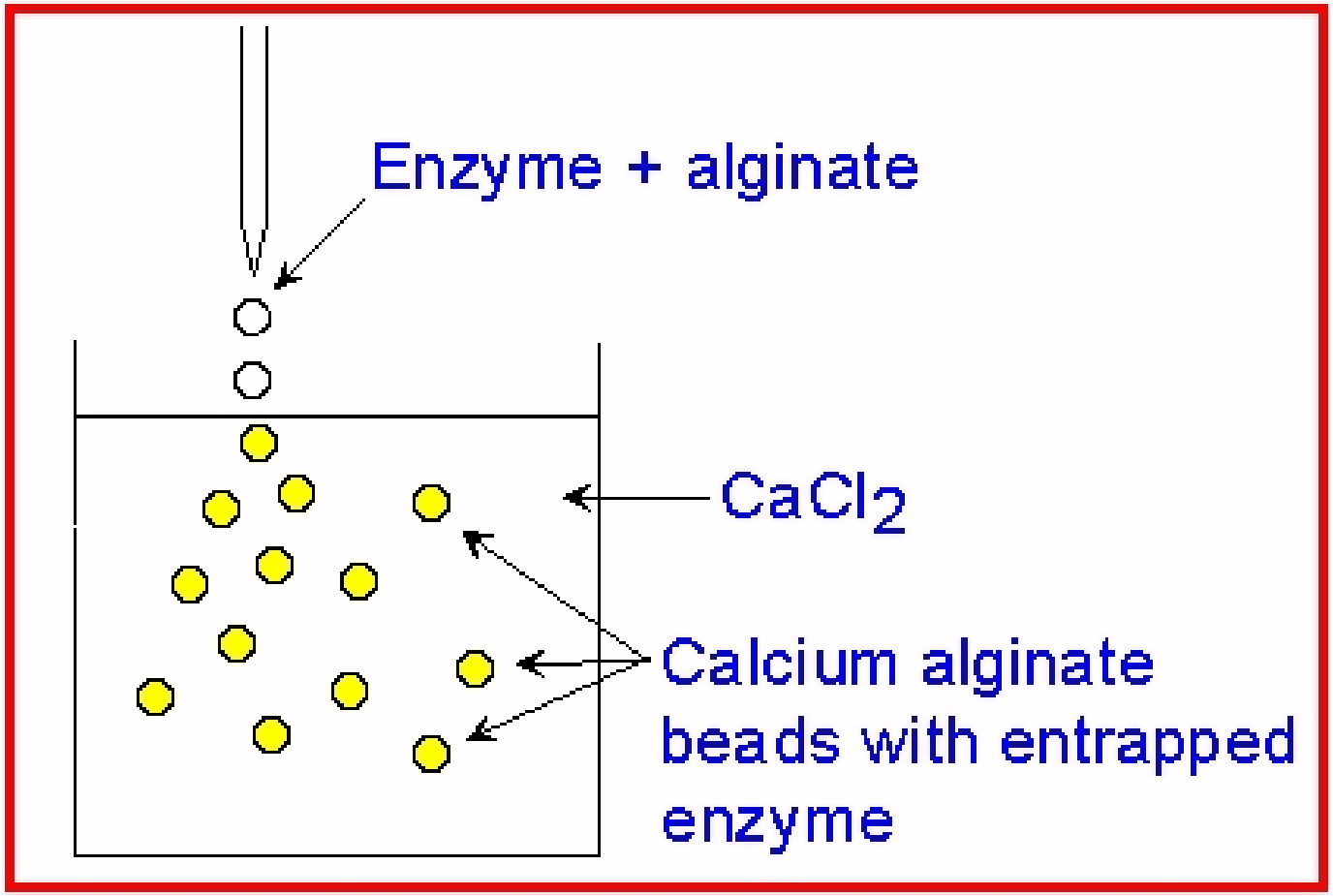


Applicazioni

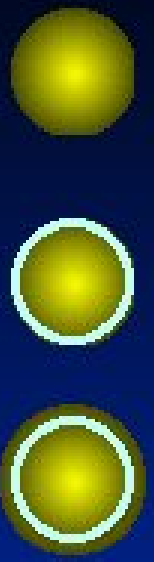
- Materiali super-assorbenti nei pannolini,
- in campo agricolo per la ritenzione di acqua e agenti nutritivi
- nelle industrie cosmetiche e farmaceutiche
- nella costruzione di organi e tessuti artificiali
- come bendaggi per tagli e ferite e nella protezione dalle fiamme
- materiali per lenti a contatto e bendaggi chirurgici

- Gli idrogel hanno la capacità di percepire i cambiamenti di pH, temperatura, o la concentrazione di metaboliti e rilasciare il loro carico come risultato di tale cambiamento
- idrogel che rispondono a specifiche molecole, come il glucosio o antigeni possono essere utilizzati come biosensori

Immobilizzazione di enzimi



Microencapsulation Method



Cells in Alginate Beads

Poly-L-Lysine layer Added

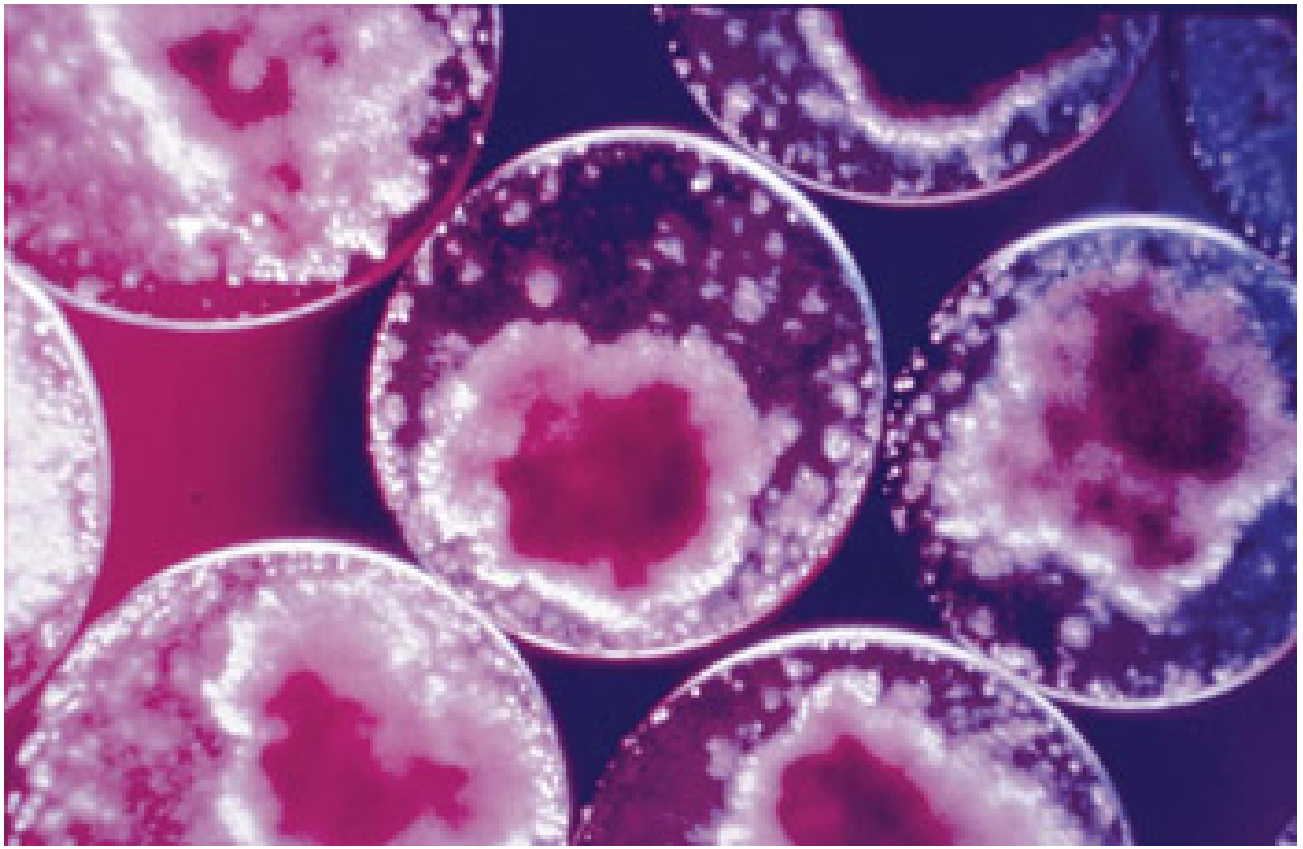
Second Layer of Alginate Added

Encapsulated Cells maintained in regular tissue culture

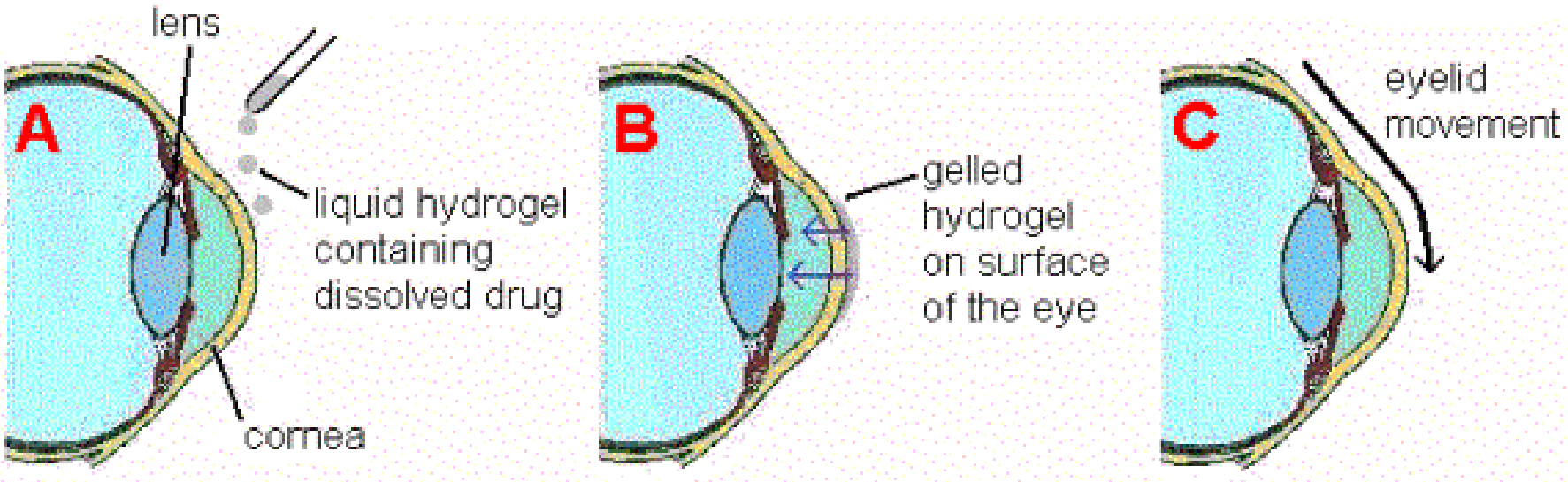
APA CAPSULES

Scaffold in ingegneria dei tessuti

Gli idrogel possono contenere cellule per la riparazione tissutale



Drug Delivery Oculare

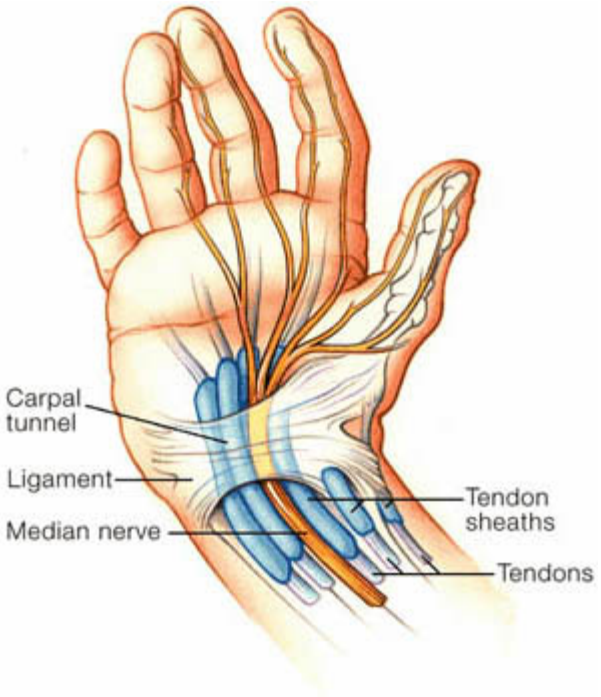


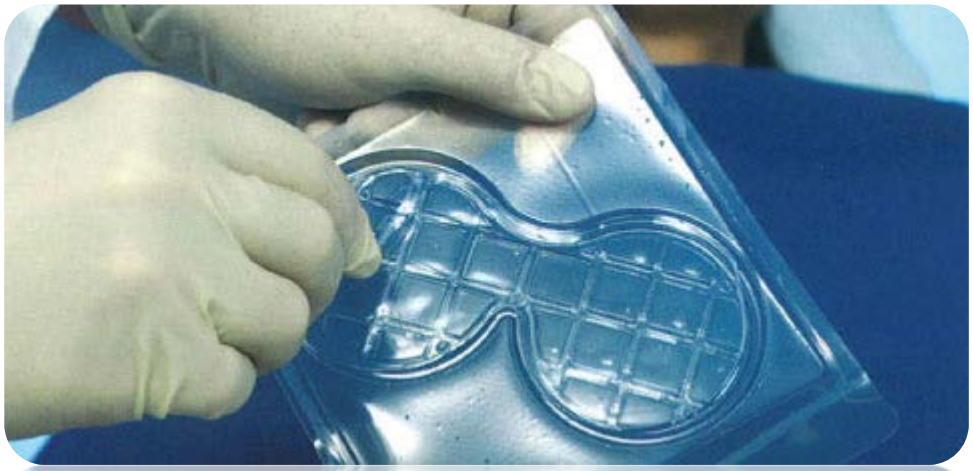
Idrogel: Applicazioni

- Medicazione per guarigione delle ferite (Vigilon®, Hydron®, Gelperm®)
  - non antigenico, copertura della ferita flessibile
  - permeabile all'acqua e ai metaboliti
  - bassa resistenza

Il gel crea un ambiente umido per il trattamento di patologie minori come lievi ustioni, lacerazioni superficiali, tagli e abrasioni.

- tendini artificiali e cartilagini
- pelle artificiale
- materiali per ricostruzione maxillo-facciale
- sostituzione delle corde vocali
- maschere post-blefaroplastica





- Materiali superassorbenti per pannolini
- Creme cosmetiche
- Creme per ustioni

Corning® Ultra Low Attachment

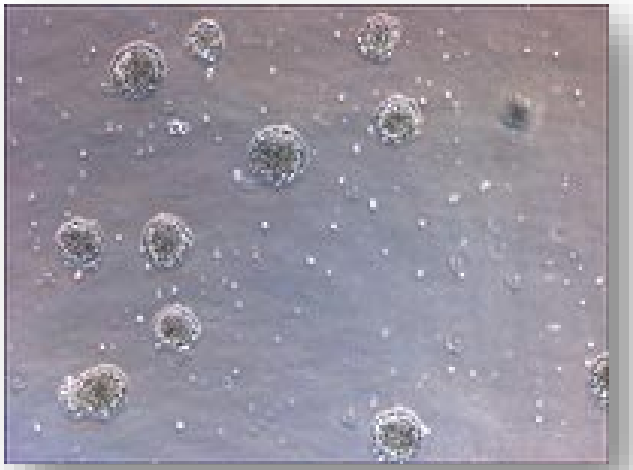
Unica superficie idrogel che inibisce l’attacco di cellule

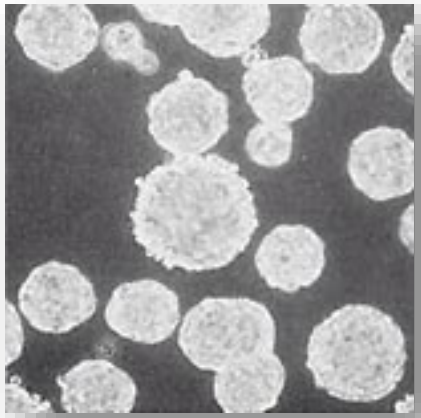
E’ un idrogel idrofilo e neutro.
Poiché le proteine e le altre biomolecole si assorbono passivamente alle superfici in polistirene per interazioni idrofobiche o ioniche, uno strato di questo idrogel inibisce l’immobilizzazione aspecifica, inibendo quindi l'attaccamento di cellule.

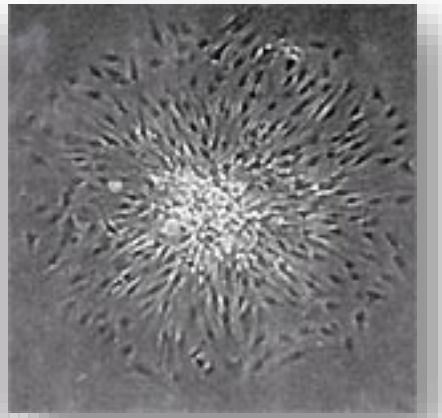
E’ stabile, non citotossico, biologicamente inerte e non degradabile.

Corning® Ultra Low Attachment

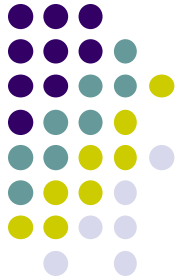
- E’ utile per crescere colture primarie di di cellule tumorali o normali in forma di sferoidi
- E’ ideale per colture di cellule staminali
  - Promuove la formazione del corpo embrionale
  - Produce colonie con margini definiti
  - Morfologia più pulita
  - Rende le colonie più facili da staccare







Idrogeli: Applicazioni



- Uso biomedico grazie alla bio- ed emo-compatibilità
- Uso farmaceutico grazie alla idrofilicità (controlled/sustained drug release)
- Prima applicazione biomedica: **lenti a contatto**
  - buona stabilità meccanica
  - indice di rifrazione adatto
  - alta permeabilità ad ossigeno
  - esigenze di manutenzione igienica
  - non in grado di correggere l'astigmatismo

- Rivestimento superficiale lubrificante
  - utilizzato con cateteri, tubi di drenaggio e guanti
  - non tossico

Lenti a contatto

- Le lenti a contatto sono costantemente in contatto con il fluido dell'occhio: il film lacrimale
- Le lacrime sono composte non solo da acqua ma anche da proteine, grassi, sodio, calcio, bicarbonato ed enzimi
- Se un polimero è idrofobo ostacola il flusso lacrimale e ne risulta la deposizione di proteine o lipidi sulla lente (*biofilm*)
- Ciò riduce l'efficacia del contatto, causando infezioni e/o irritazione

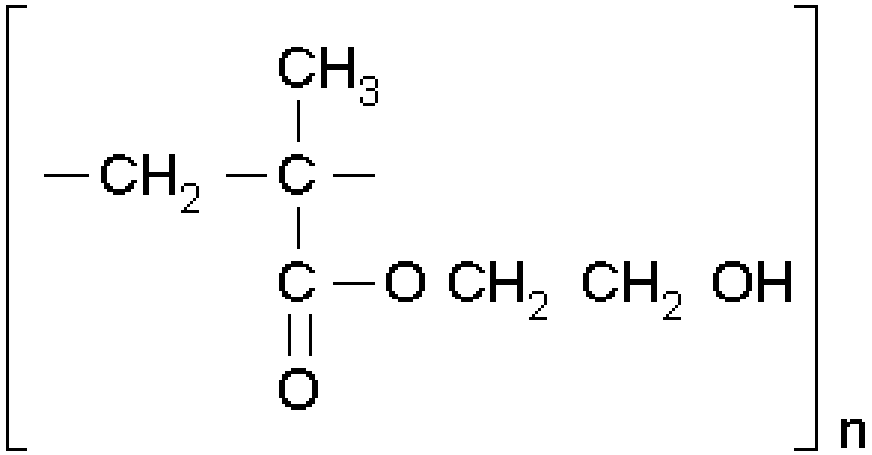
Sviluppo storico delle lenti a contatto

Year	Individual(s)	Development
1508	Leonardo da Vinci	Described glass contact lens
1636	René Descartes	Tube of water used to neutralize the cornea
1801	Thomas Young	Used Descartes' principle to study the eye
1827	John Herschel	Described how a contact lens could be ground; concept of molding the eye
1887	F. A. Muller	Fitted a glass blown lens for a patient to protect the eye
1888	A. E. Fick	Described first glass lens to be worn to correct vision
1888	E. Kalt	Designed and fitted glass corneal lenses; Used ophthalmometer to fit lenses
1936	W. Feinbloom	Made lens with glass central optic and plastic surround (first plastic used in contact lens)
1938	Mullen and Obrig	First all-plastic (PMMA) contact lens
1947	N. Bier	Fenestrated minimum-clearance haptic lens
1947	K. Tuohy	All-plastic corneal lens
1950	Butterfield	Designed corneal lens to parallel the cornea; used peripheral curves
1960	Wichterle and Lim	Hydrogel polymers for contact lenses
1968		U.S. FDA became involved in regulating contact lenses
1971	Bausch & Lomb	First hydrogel lens approved in United States
1970s	J. DeCarle	Extended wear with high water content hydrogel lenses
1970s	Rynco Scientific	Use of CAB polymer for contact lenses
1970s		First clinical marketing of soft silicone lenses
1978	Danker Laboratories	U.S. FDA approval of CAB lenses
1979	Syntex Ophthalmic	U.S. FDA approval of a PMMA-silicone copolymer lens

SOURCE: G. E. Lowther, Contact *Lenses: Procedures and Techniques* (Boston, MA: Butterworths, 1982)

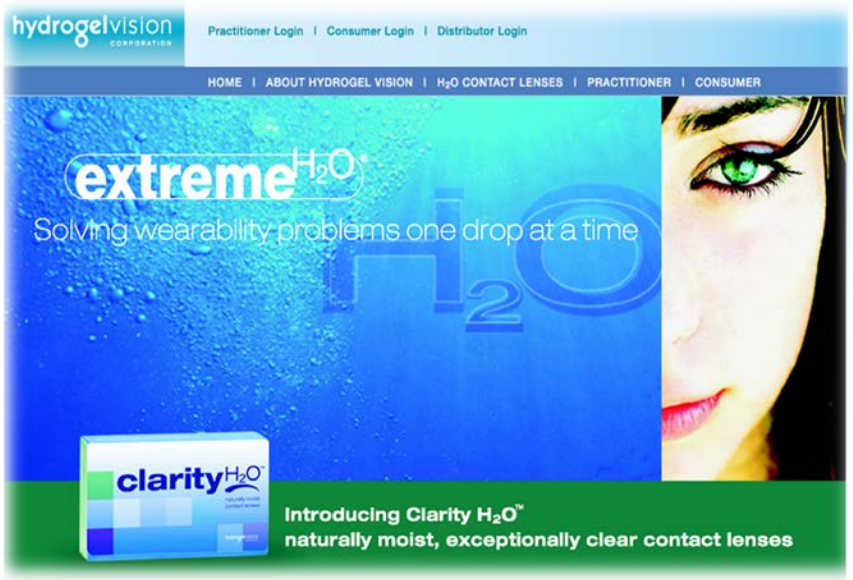
Poly(2-hydroxyethylmethacrylate) PHEMA

- PMMA /silicone, aumenta la permeabilità ad O_2
- Silicone hydrogels, poliacrilamide
- L'aggiunta di tensioattivi HEMA/MAA (methacrylic acid), aumenta il contenuto di H_2O
- GMA (glycerol methacrylate), migliora la resistenza alla formazione di biofilm



Hydrogel: PHEMA

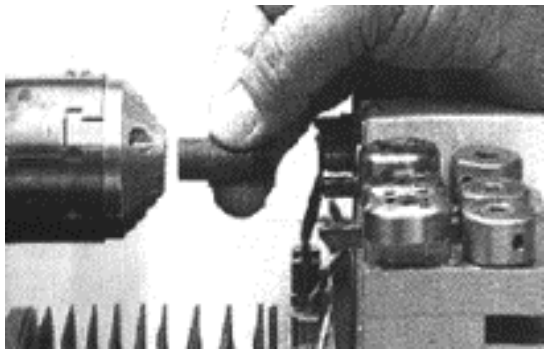
- E’ l’idrogel più utilizzato
- contenuto d'acqua simile ai tessuti viventi
- inerte ai processi biologici
- mostra resistenza alla degradazione
- permeabile ai metaboliti
- non assorbito dal corpo
- resiste alla sterilizzazione con il calore

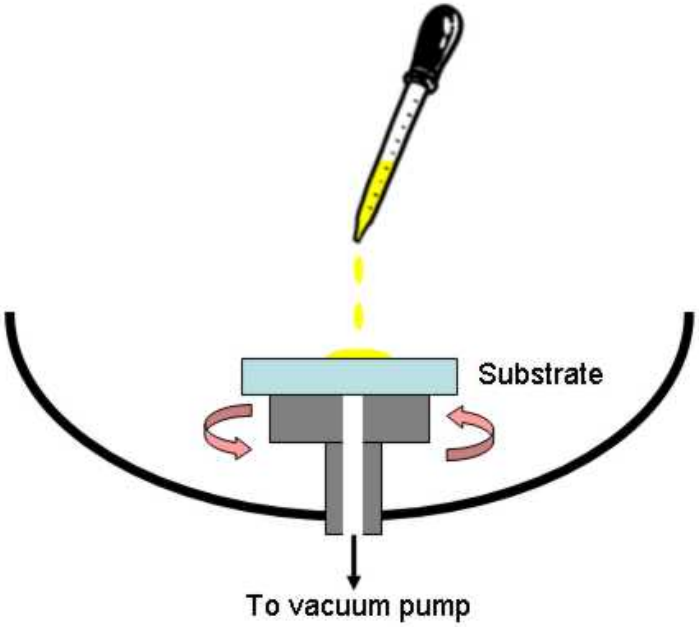


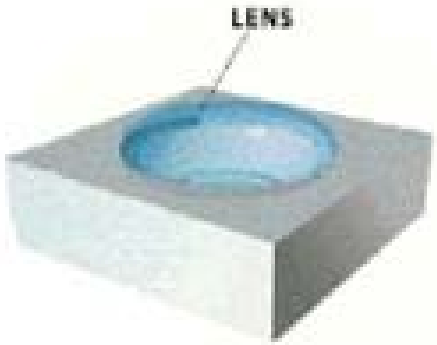
Lenti a contatto

Metodi di fabbricazione:

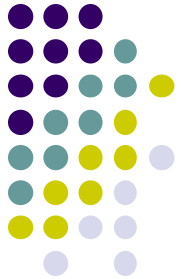
Computer assisted cutting	Spin casting-polymerization	Molding-polymerization



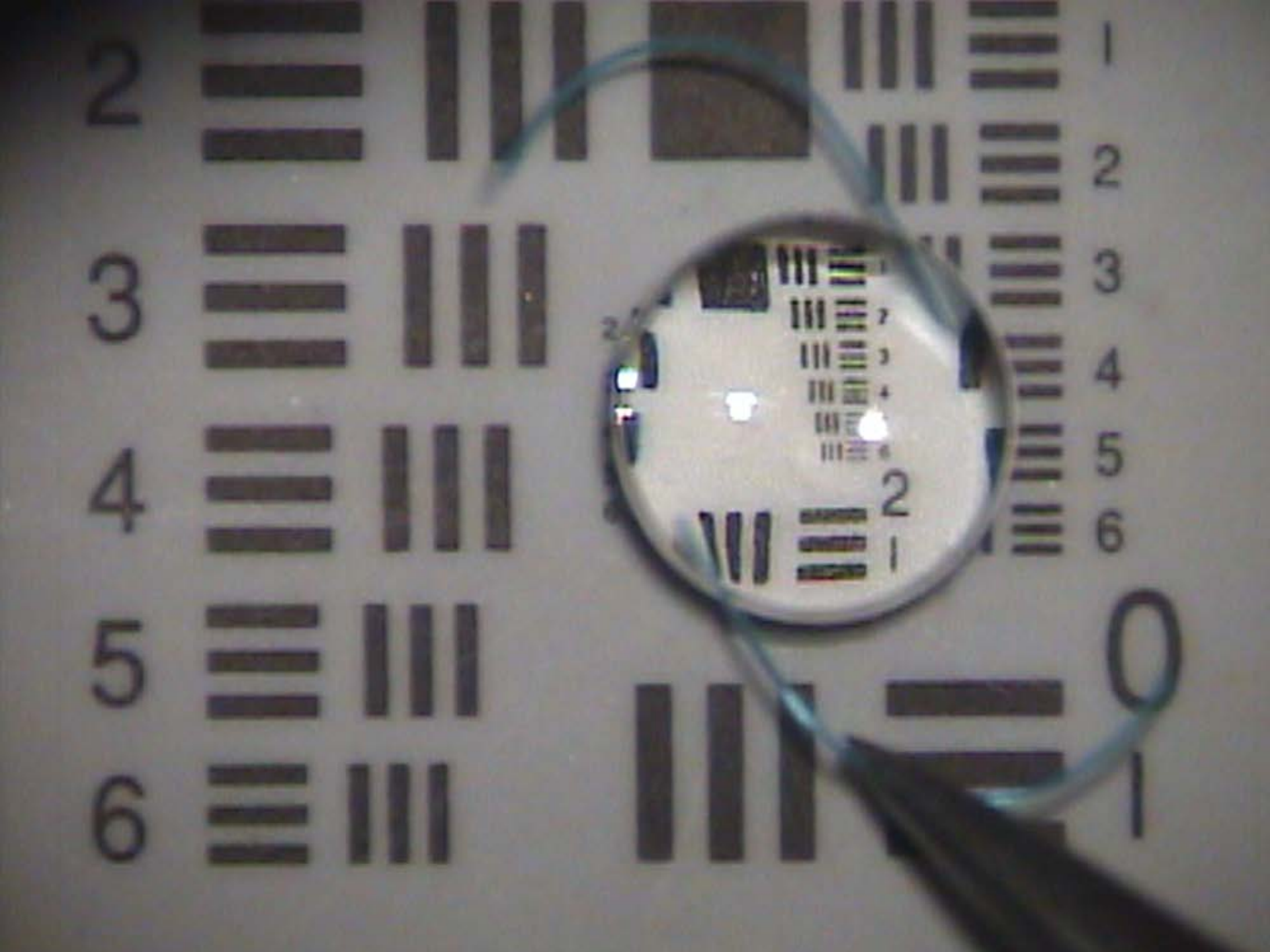


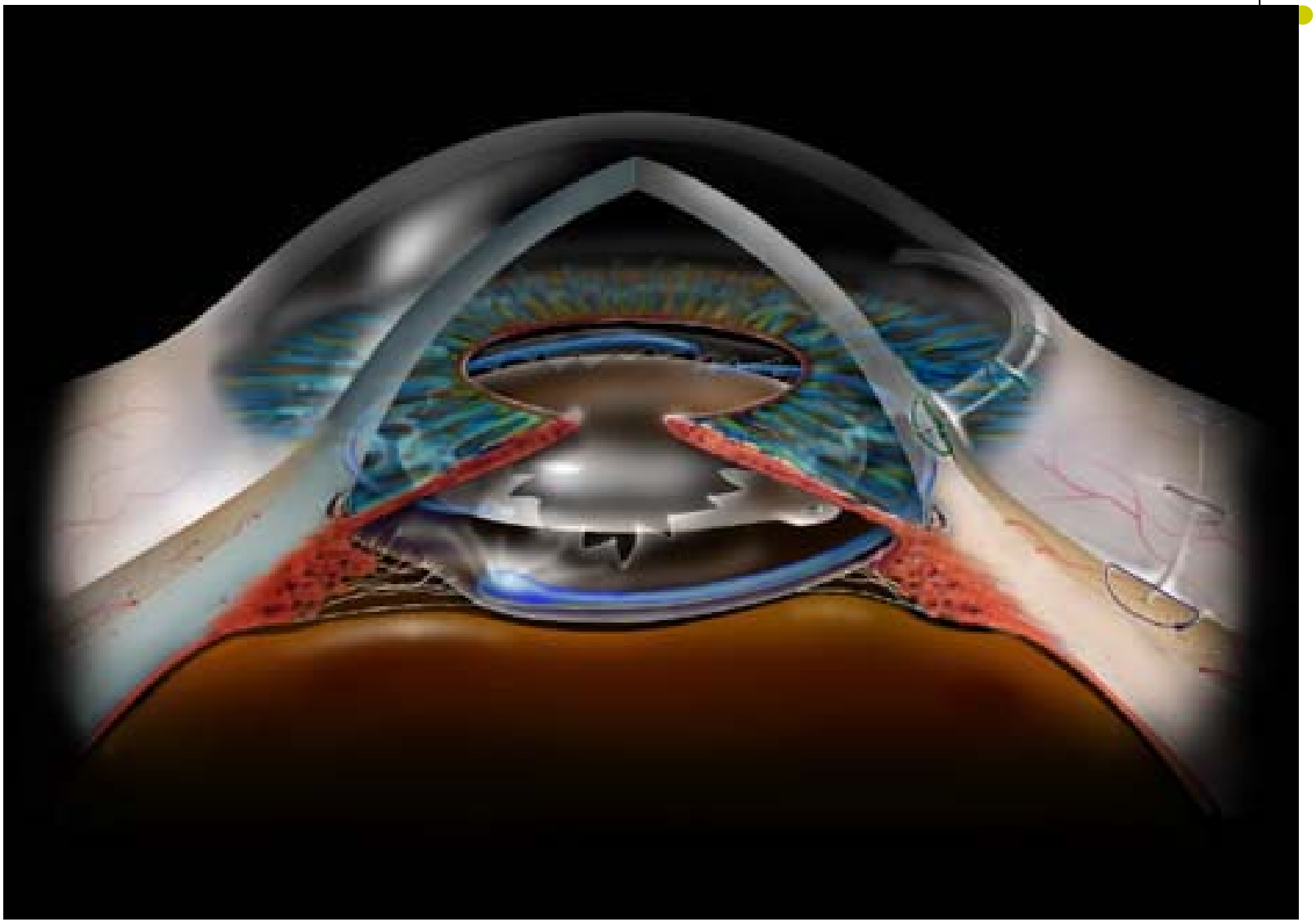


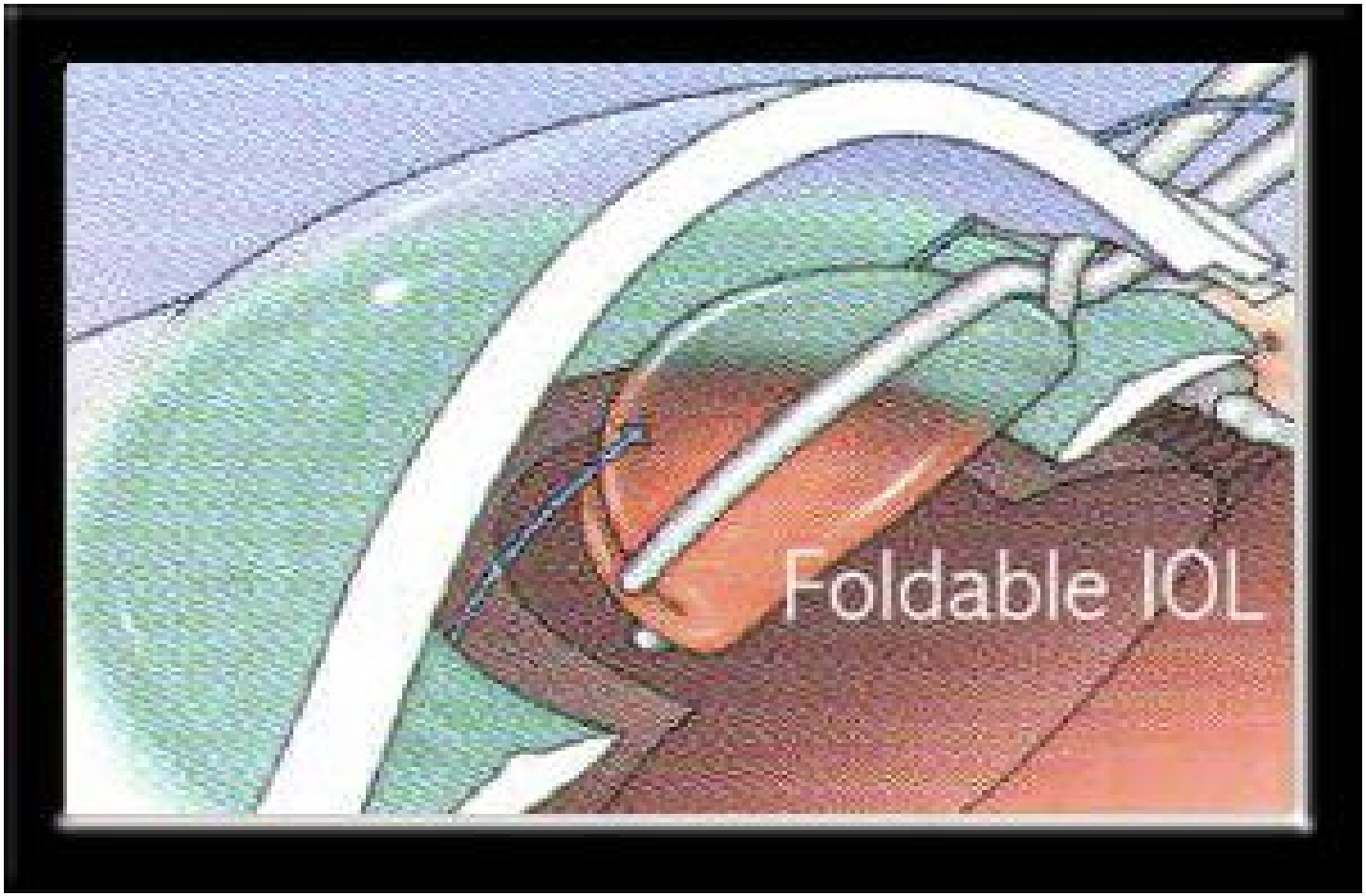
Lenti intraoculari
Intraocular lens (IOL)

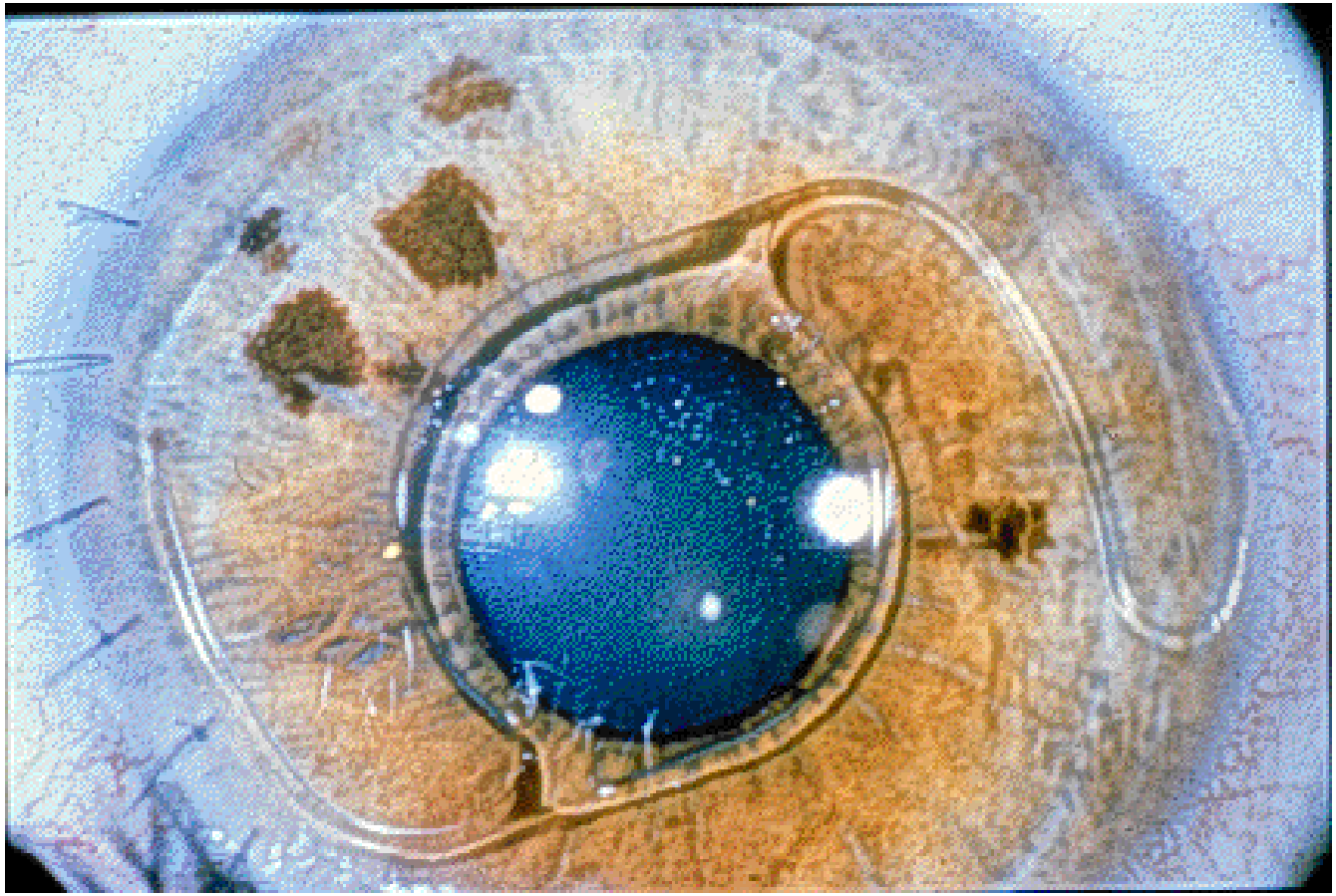


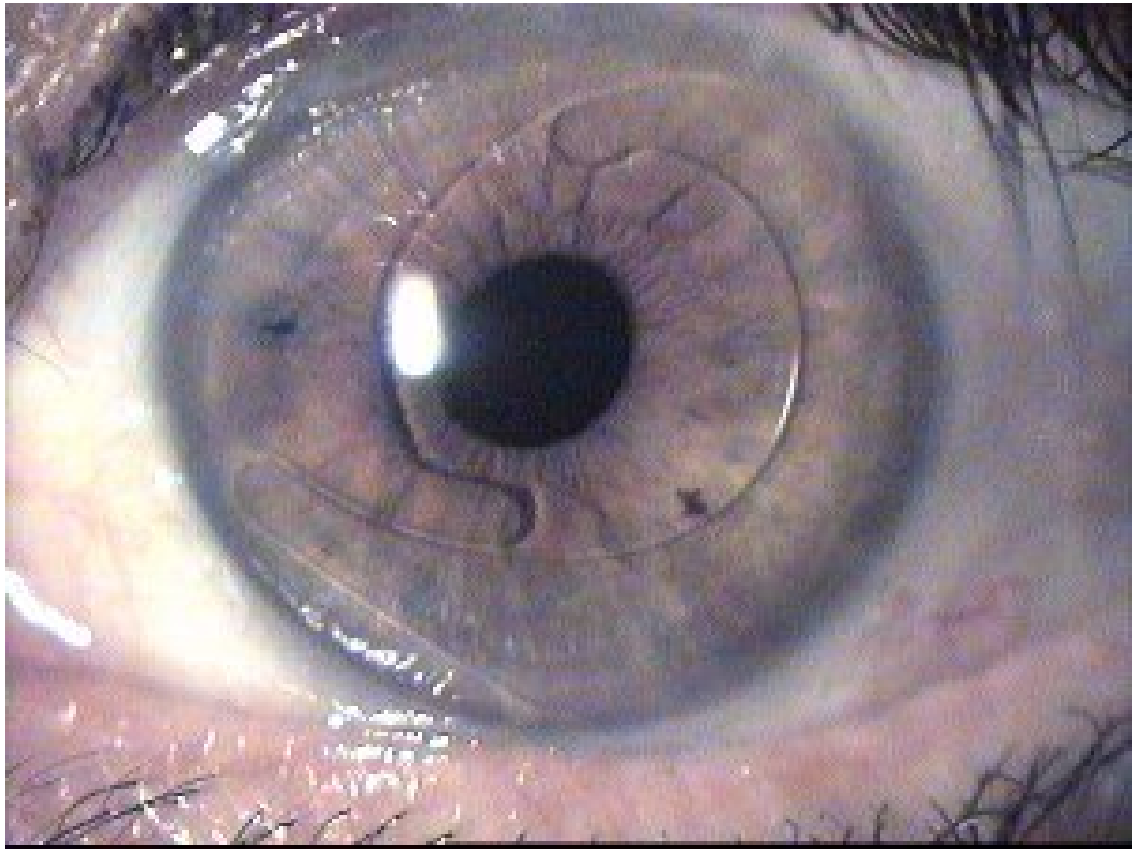
- PMMA
- PHEMA
- Polymer backbone – miscela di PMMA e PHEMA
- Si può modificare il contenuto di acqua
- Si possono aggiungere additivi come UV bloccanti



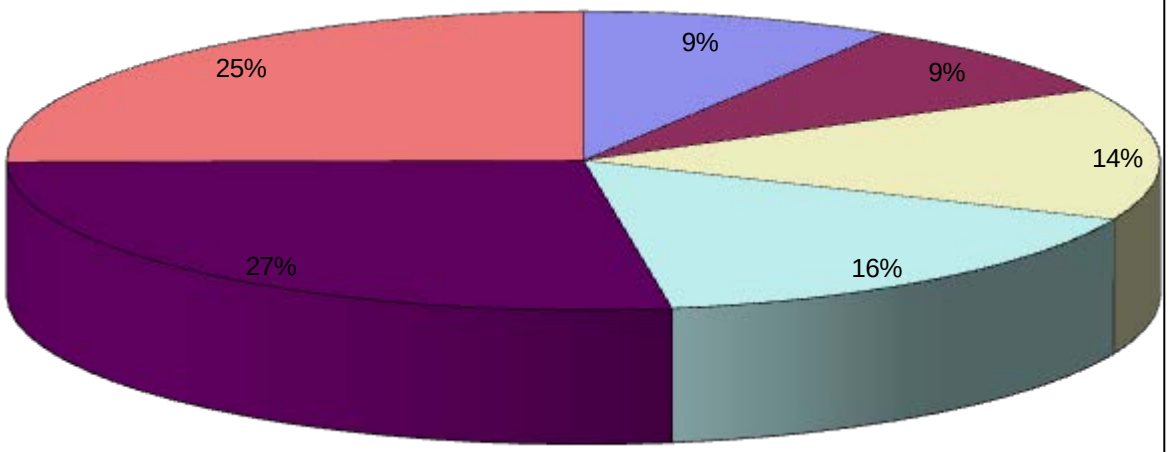



Foldable IOL



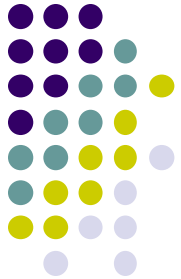


IOL pieghevoli



- Multifocal,Silicone
- One Piece (plate),Silicone
- One Piece with Haptics,Acrylic
- Three Piece,Acrylic
- Three Piece,Hydrogel
- Three Piece,Silicone

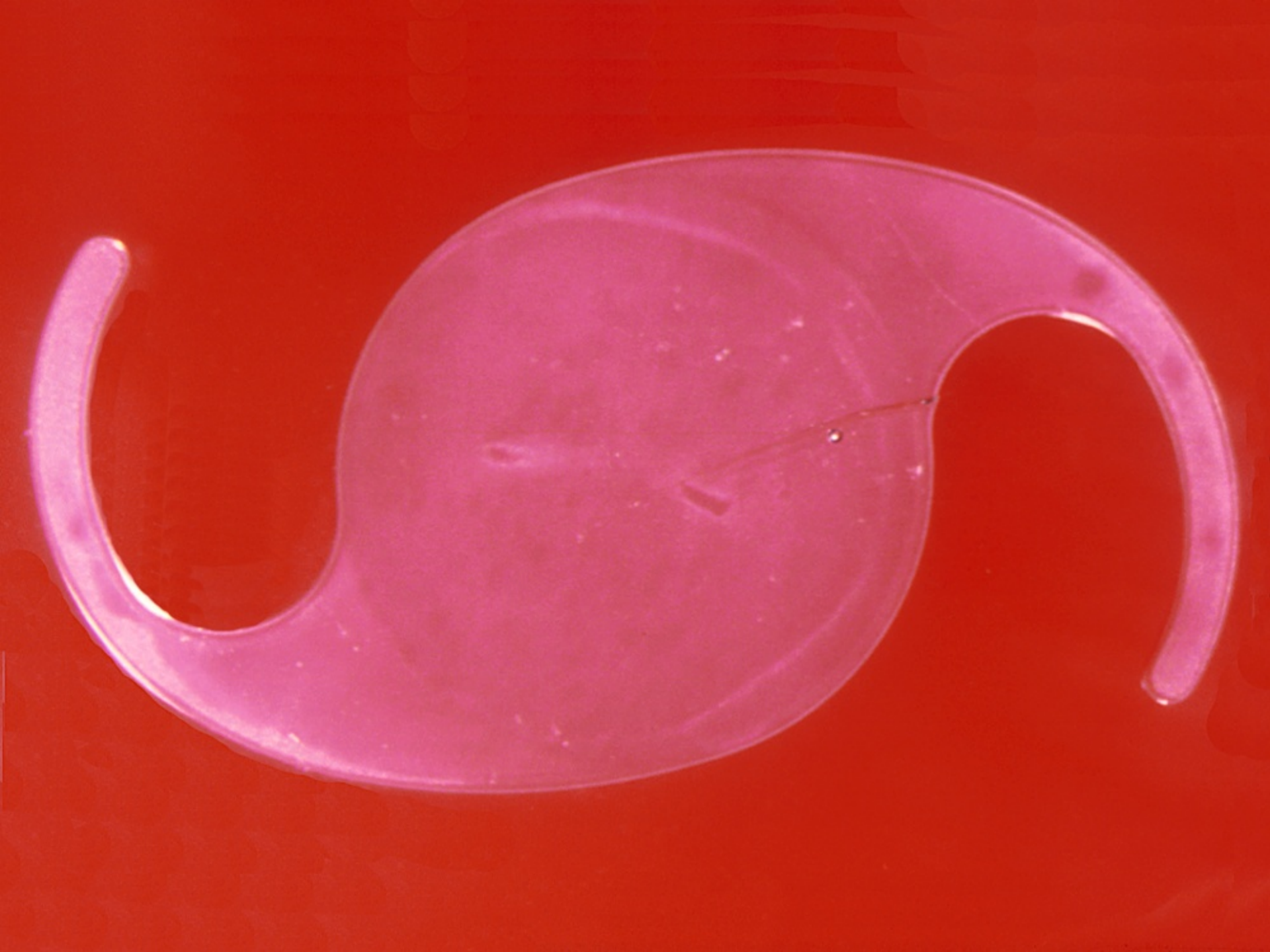
Motivi per intervento di revisione della IOL

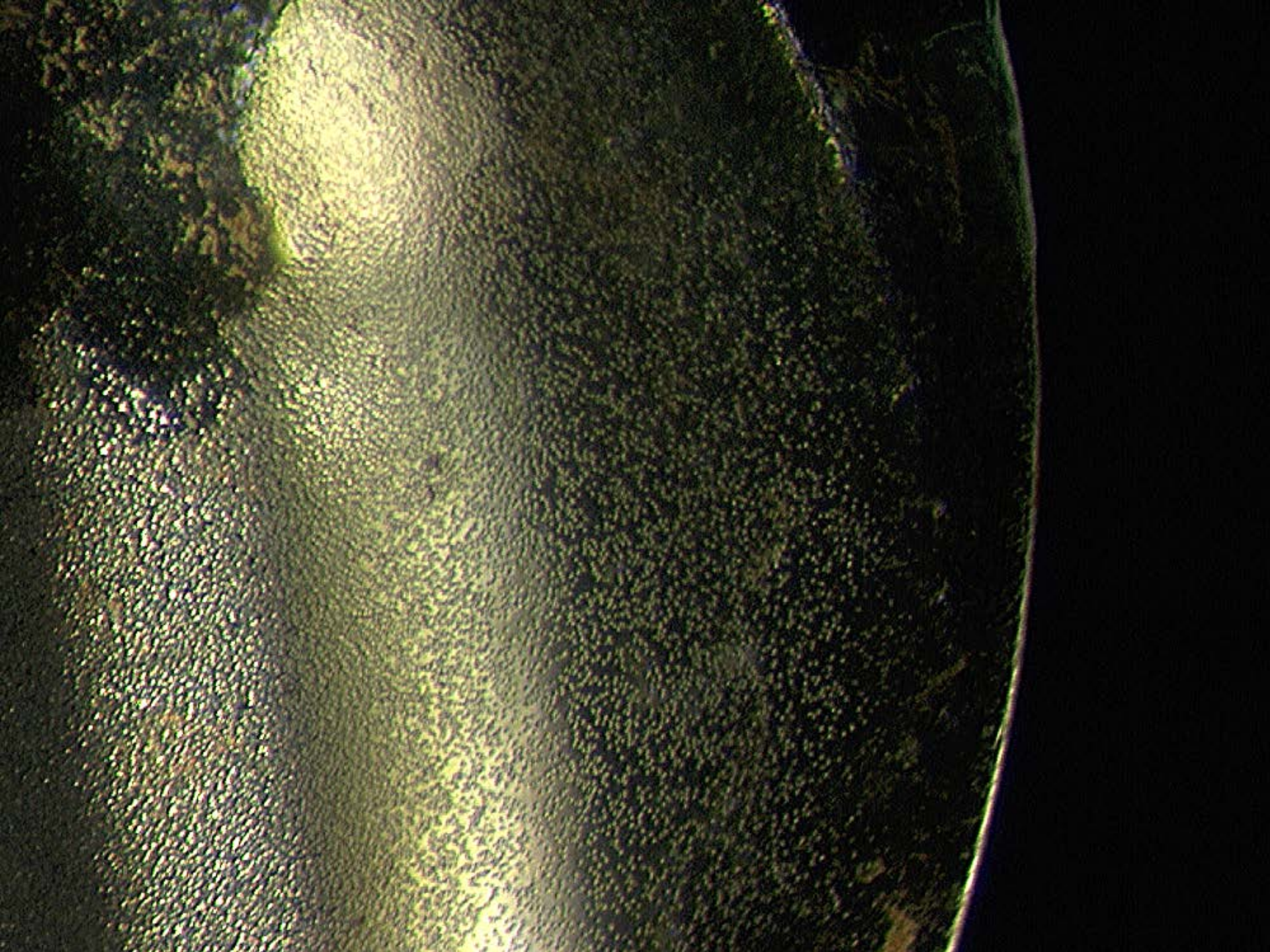


- Potere della lente errato
- Aberrazioni ottiche
- Dislocazione/decentramento
- Opacizzazione post-operatoria

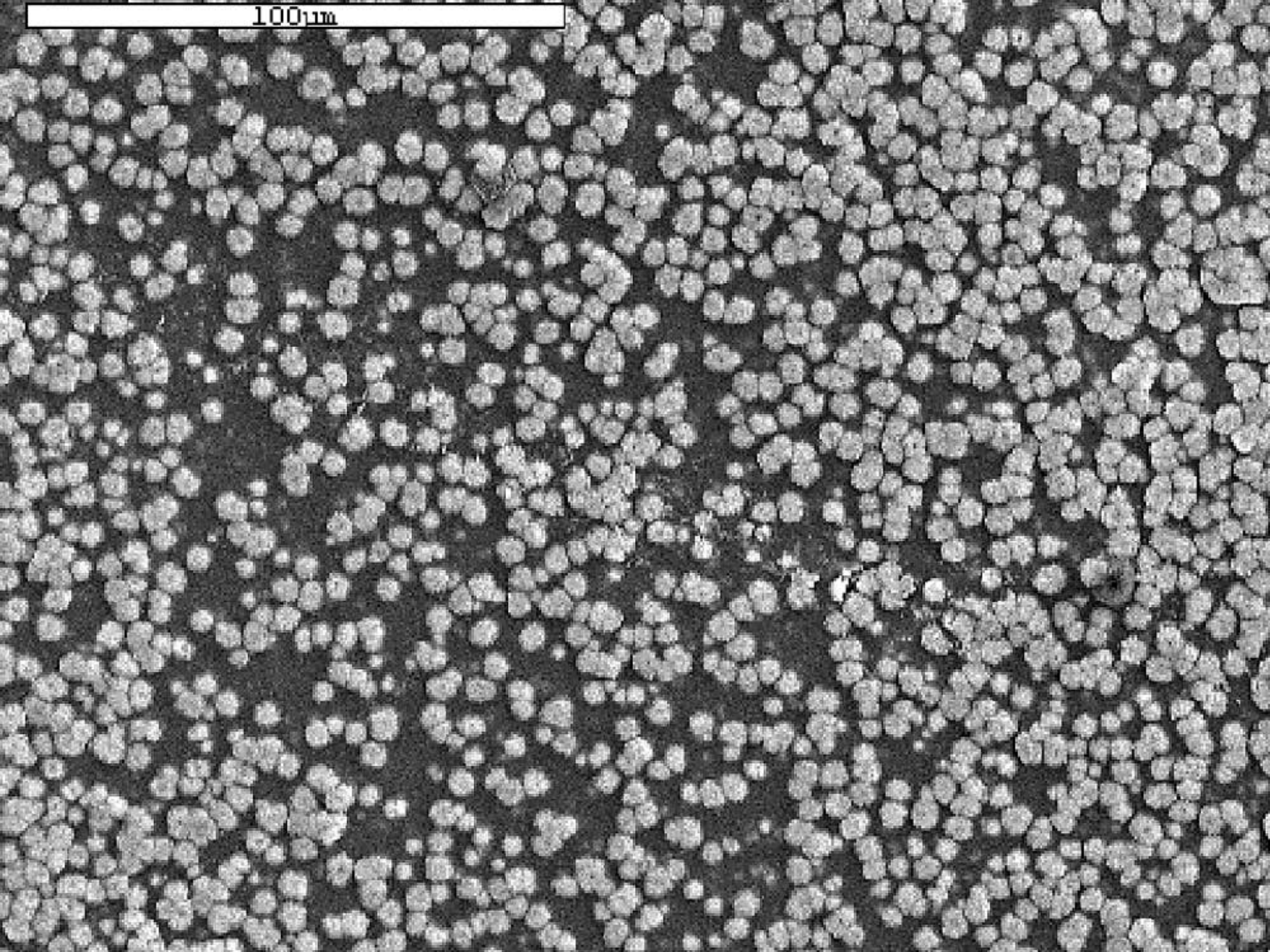
IOL Opacizzazione ottica

- Opacizzazione di superficie
- Opacizzazione nella sostanza
- L’analisi delle opacizzazioni rivela spesso la presenza di calcio
- Analisi al microscopio elettronico a scansione





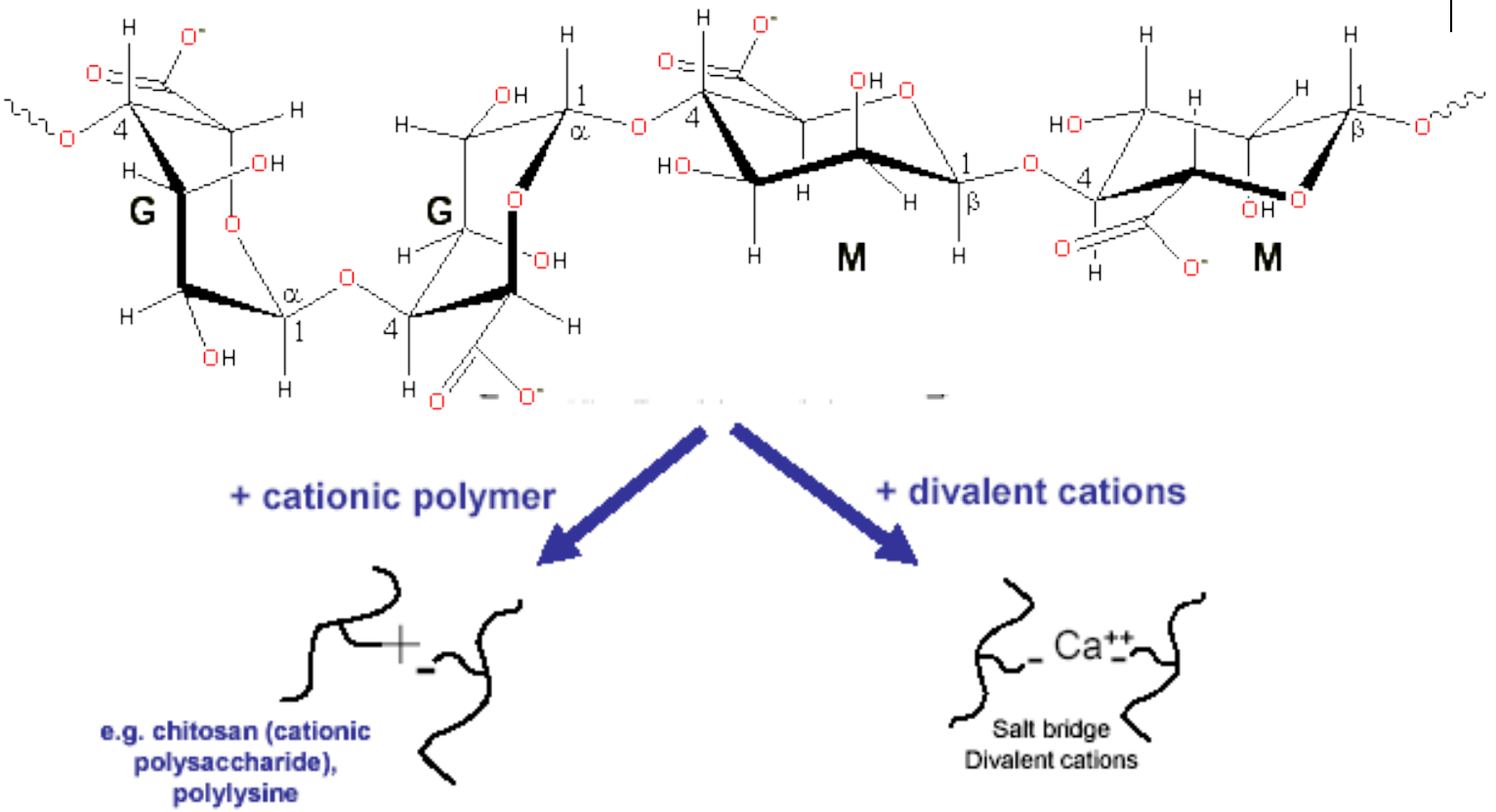

500µm


100μm

PARTE 2: GEL DI ALGINATO

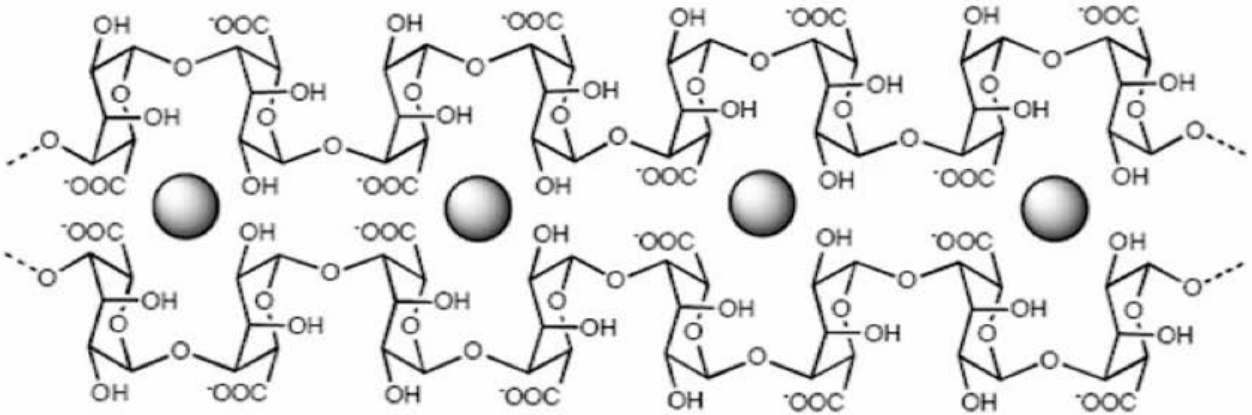
dimostrazione pratica

Gel di Alginato



Example of gelation

Calcium ions join together separate alginate strands



$$Ca^{2+} + 2Alg^{-} \rightarrow CaAlg_2$$

Strutture “egg-box” (a “scatola di **uova**”) caratteristiche dei geli rigidi di **alginato**.

Sodio alginato

Function

An algae-extracted gelling agent, sodium alginate is used in molecular gastronomy in association with calcium salts for the basic spherification and reverse-spherification processes, whether to make small caviar-like pearls or large ravioles.

Properties

The uses of sodium alginate take advantage of two special properties it has. On the one hand, once dissolved in an aqueous solution, sodium alginate has the property of thickening the preparation and increasing the viscosity. On the other hand, when brought into contact with a calcium solution, it forms a gel. This gelling occurs through a cold process

Creative cooking applications

By dissolving a small amount of sodium alginate in a chosen alimentary liquid, spheres with jellied edges and a liquid interior can be fashioned. The liquid simply has to be delicately dropped in a calcium solution. Alginate and calcium will join to form a gelatinous wall around the liquid sphere thus created so that the spheres will burst in the mouth. They can be served hot or cold, in a mound that reminds of caviar or dispersed in a cocktail.

Esempi di applicazioni

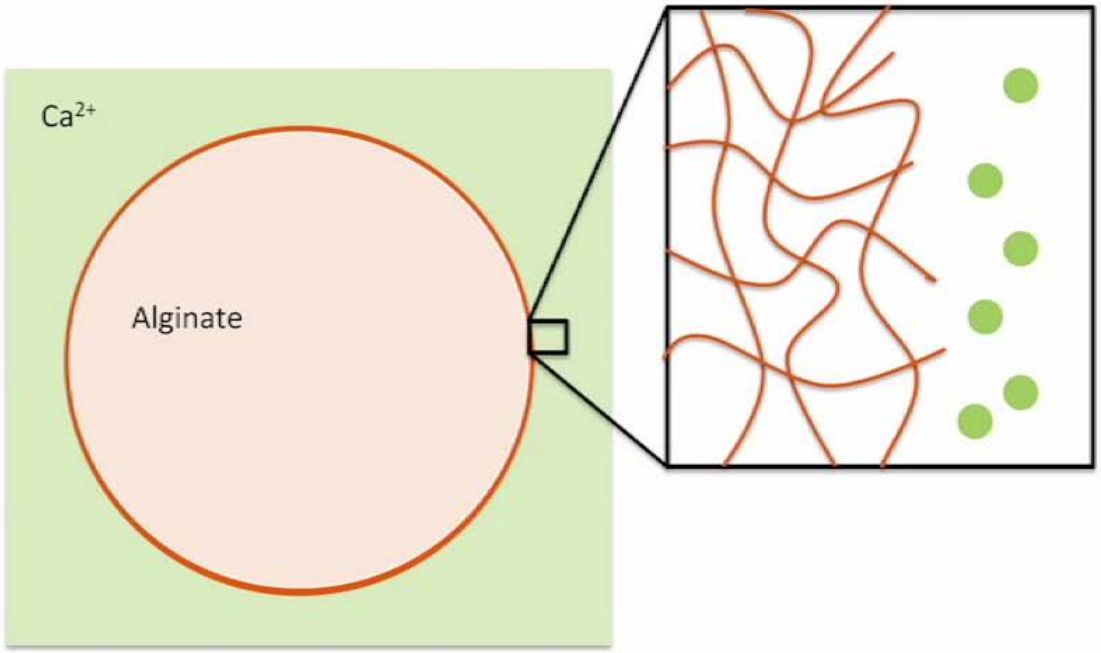
- Utilizzo di gel di alginato in preparazioni di “cucina molecolare”

Video 1

Video 2

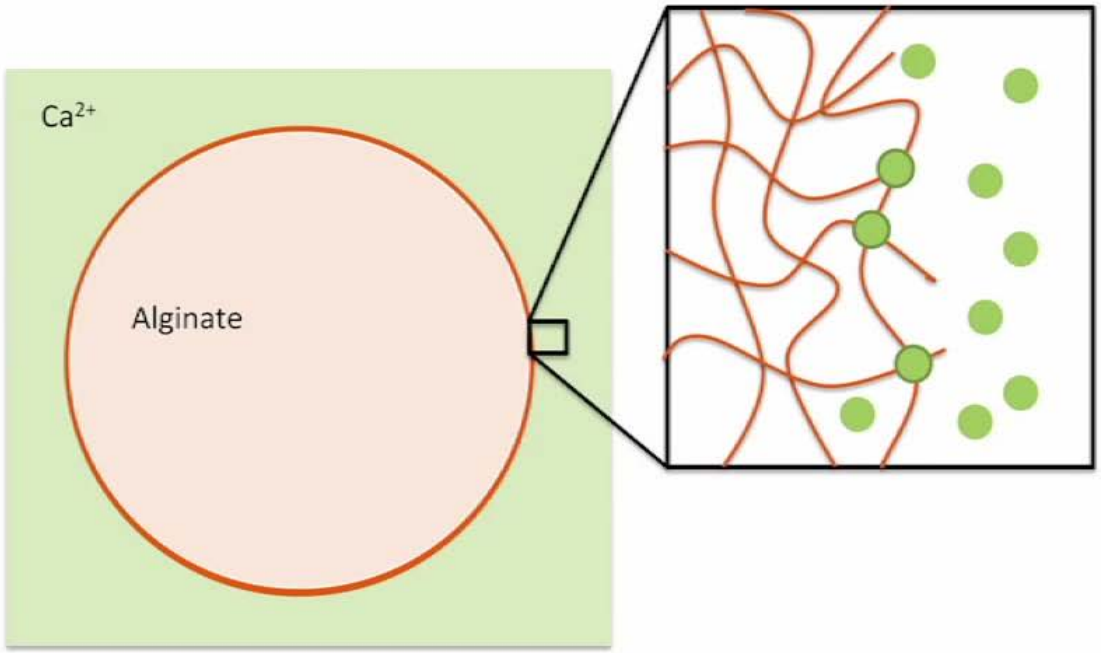
Spherification: Direct

Alginate drop forms gels with Ca^{2+} in solution



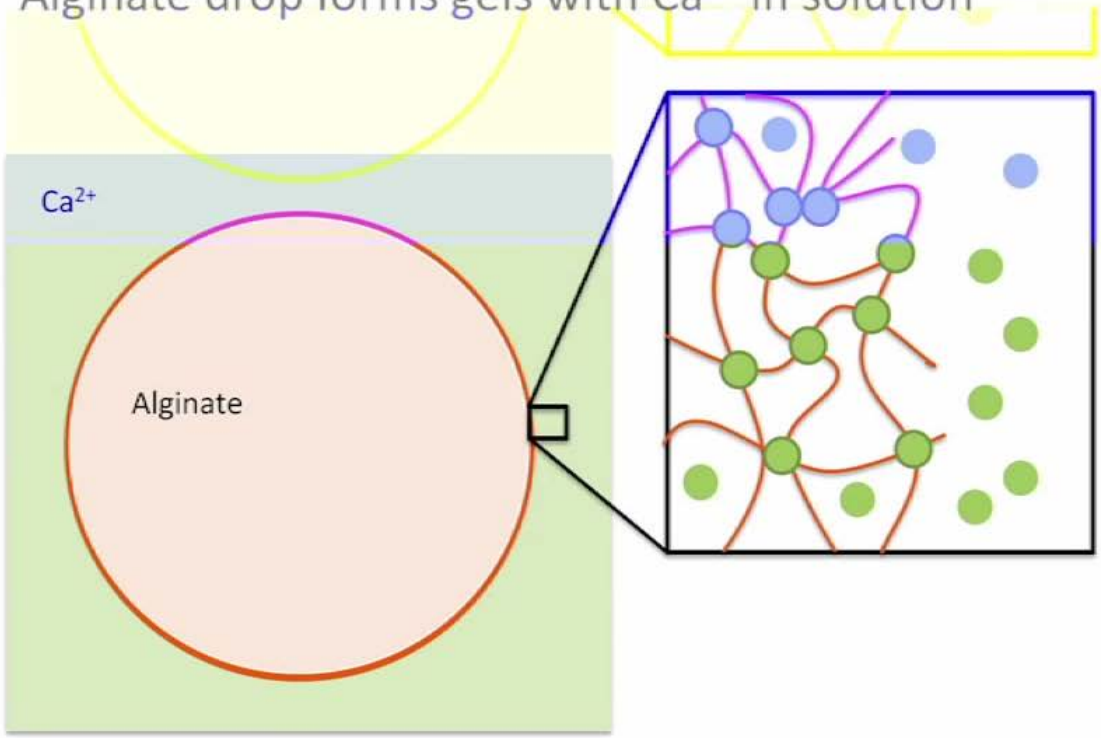
Spherification: Direct

Alginate drop forms gels with Ca^{2+} in solution



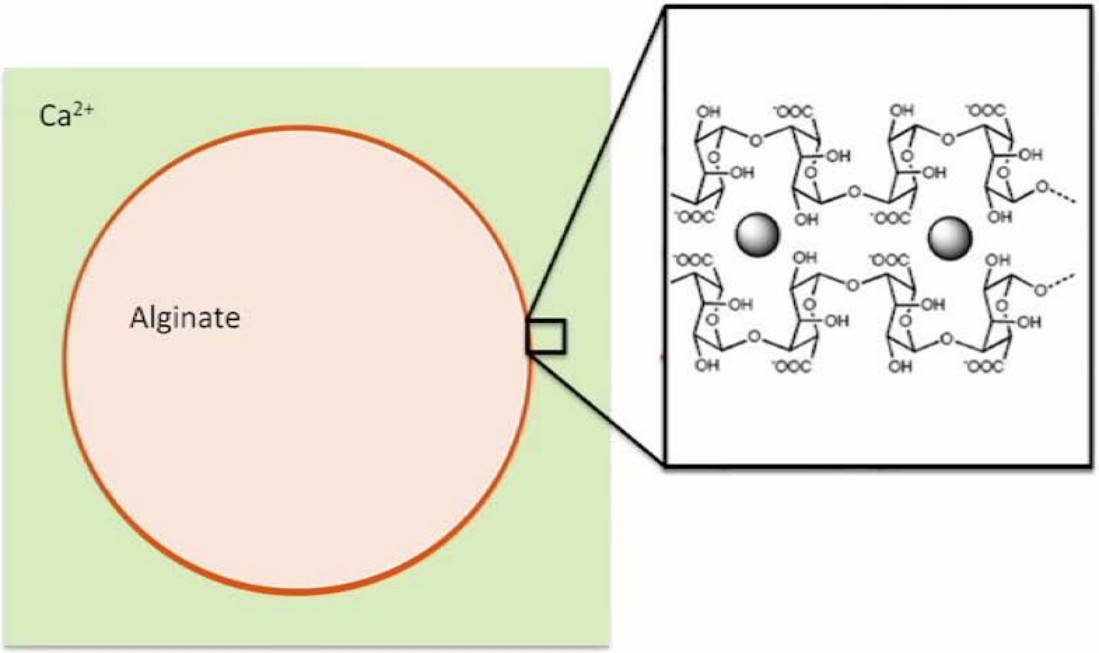
Spherification: Direct

Alginate drop forms gels with Ca^{2+} in solution



Spherification: Direct

Alginate drop forms gels with Ca^{2+} in solution



Spherification: Inverse

Ca^{2+} solution forms gels with aqueous alginate