

SISTEMI DISPERSI

Colloidi

Sistemi dispersi

**Soluzioni vere e proprie,
invisibili al micr. elettronico**

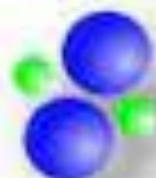
Classe	dimensioni	esempi
Dispersioni molecolari	$< 0,1 \text{ nm}$	Molecole di ossigeno
Dispersioni colloidali	$1 \text{ nm} - 1 \text{ }\mu\text{m}$	Solidi di Ag colloidale, polimeri nat.e sintetici liposomi
Dispersioni grossolane	$> 1 \text{ }\mu\text{m}$	Sospensioni e emulsioni

Sistemi eterogenei

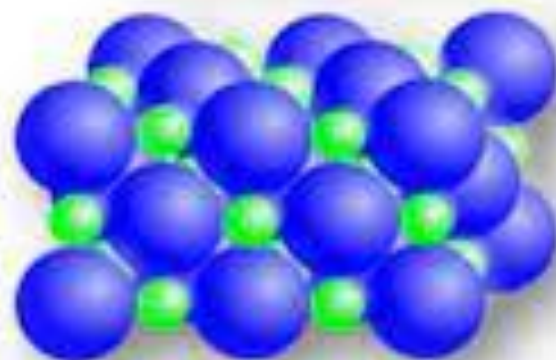
solution



colloid



suspension

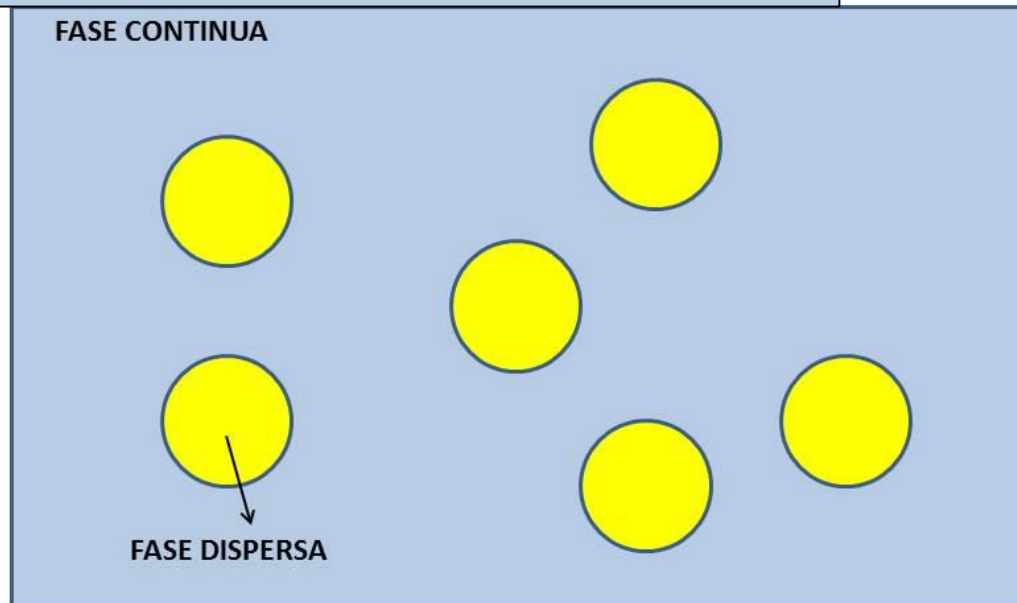


smallest



largest

Fase continua o disperdente



Fase dispersa

A seconda delle dimensioni del materiale disperso vengono classificati in maniera diversa

```
graph TD; A[A seconda delle dimensioni del materiale disperso vengono classificati in maniera diversa] --> B[Dispersioni colloidali]; A --> C[Dispersioni grossolane]; B --> D[• colloidali liofili (che amano il solvente)  
• Liofobi (che odiano il solvente)  
• di associazione (tensioattivi sopra CMC, liposomi,...)]; C --> E[• Emulsioni (fase dispersa liquida)  
• Sospensioni (fase dispersa solida)];
```

Dispersioni colloidali

- colloidali liofili (che amano il solvente)
- Liofobi (che odiano il solvente)
- di associazione (tensioattivi sopra CMC, liposomi,...)

Dispersioni grossolane

- Emulsioni (fase dispersa liquida)
- Sospensioni (fase dispersa solida)

Dimensioni fase dispersa

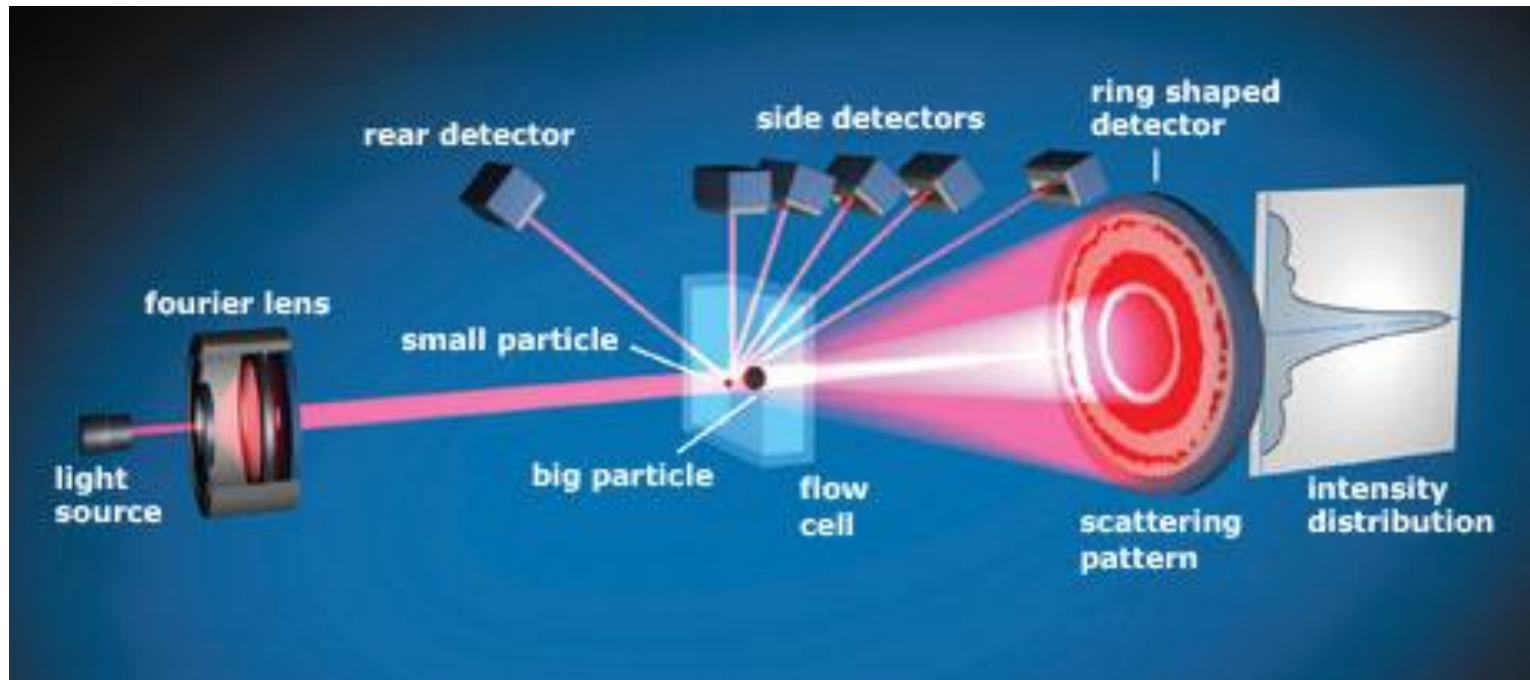
Limite dimensionale è spesso esteso:

- a volte le sospensioni ed emulsioni (ad es. **microemulsioni**) hanno dimensioni inferiori al micron
- a volte i colloidi superano il micron (vedi certi liposomi)

Per questo ci sono **proprietà** dei sistemi colloidali che vengono mantenute anche nei sistemi grossolani.

NB si noti che sospensioni di microorganismi, cellule isolate in coltura, sangue possono essere assimilate ai sistemi colloidali

Laser light scattering



Per particelle colloidali si usa una variante che tiene conto anche dei moti browniani tipici dei colloidi (dynamic light scattering)

Per forma e dimensioni (approssimative):
SEM, microscopio ottico

EQUAZIONE FONDAMENTALE dei sistemi dispersi :

$$\Delta G = \gamma \Delta A$$

ΔG = lavoro richiesto per aumentare l'area dell'interfaccia di una quantità pari a ΔA

Ogni sistema tenderà verso lo stato termodinamicamente stabile di minima area interfacciale

- cioè per una sospensione una singola grossa particella,
- Per una emulsione uno strato di olio sull'acqua,
- per un sistema colloidale quello in cui i colloidi si sono agglomerati a formare una fase separata

Compito del tecnologo

```
graph TD; A[Compito del tecnologo] --> B[Preparare una F.F. stabile le cui proprietà fisiche rimangano accettabili nell'arco del periodo di validità, nonostante il sistema sia di per sé termodinamicamente instabile.]; B --> C[Ragioni estetiche]; B --> D[biodisponibilità]; B --> E[Obiettivo terapeutico]; B --> F[Dosaggio accurato];
```

Preparare una F.F. stabile le cui proprietà fisiche rimangano accettabili nell'arco del periodo di validità, nonostante il sistema sia di per sé termodinamicamente instabile.

Ragioni estetiche

biodisponibilità

Obiettivo terapeutico

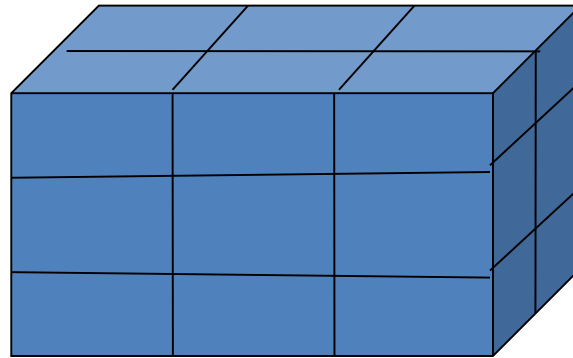
Dosaggio accurato

Dispersioni colloidali

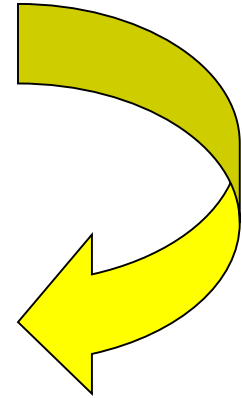
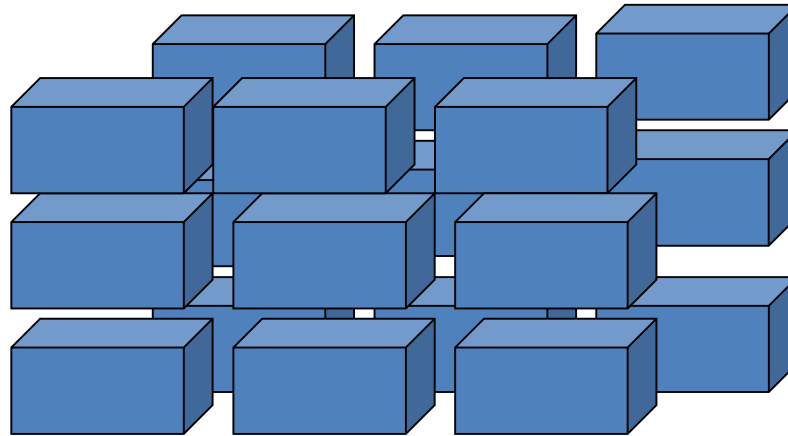
- Sono costituiti da particelle da 1nm a 1micron disperse nel mezzo liquido.
- Caratteristica dei colloidi è **un'area specifica di superficie molto elevata** (area superficiale per unità di peso m^2/g o di volume) e l'esaltazione di tutti i fenomeni di superficie.
- In particolare va considerato il fenomeno dell'**adsorbimento** in quanto **le molecole all'interfaccia possiedono forze di attrazione**.

Dispersioni colloidali: esaltazioni fenomeni superficiali

Sospensione
grossolana



Dispersione
colloidale



Stabilità fisica dei sistemi dispersi

Moti Browniani

Forze gravitazionali

Tendenza all'aggregazione

Potenziale zeta

Teoria DLVO e interazioni tra particelle

Forze non DLVO

Tendenza all'aggregazione

$$\Delta G = \gamma \Delta A$$

ΔG = lavoro richiesto per aumentare l'area dell'interfaccia di una quantità pari a ΔA

Ogni sistema tenderà verso lo stato termodinamicamente stabile di minima area interfacciale

cioè

- per una sospensione una singola grossa particella
- Per una emulsione (coalescenza, fino a uno strato di olio sull'acqua) **ROTTURA DELL'EMULSIONE**
- per un sistema colloidale quello in cui i colloidi si sono agglomerati a formare una fase separata (vd liposomi)

Forze gravitazionali

i fattori che influenzano la velocità di sedimentazione secondo la **legge di Stokes** sono

$$V = \frac{d^2(\delta_s - \delta_o)g}{18\eta}$$



$V = dh/dt$ = velocità di sedimentazione
 d = diametro delle particelle (o gocce)
 δ_s = densità della particella (o goccia)
 δ_o = densità del mezzo disperdente
 η = viscosità del mezzo disperdente
 g = accelerazione di gravità

È influente per particelle con dimensioni superiori a 0,5 micron



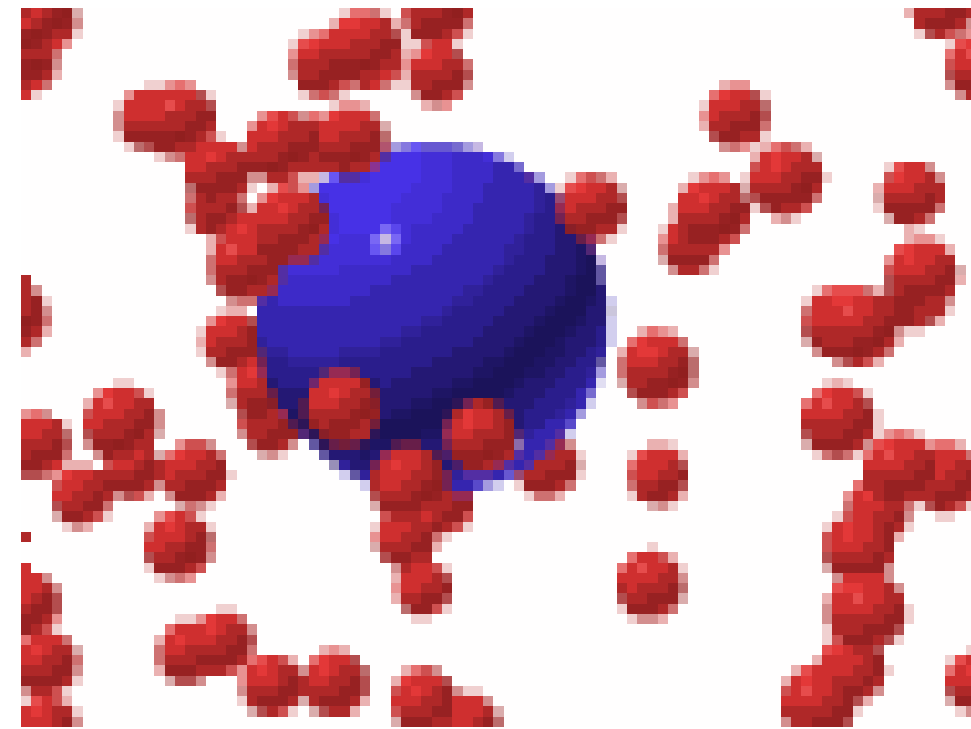
COLLOIDI POCO INFLUENZATI

MOTI BROWNIANI

- Le particelle colloidali sono soggette a urti casuali con il mezzo disperdente:

Risultato:

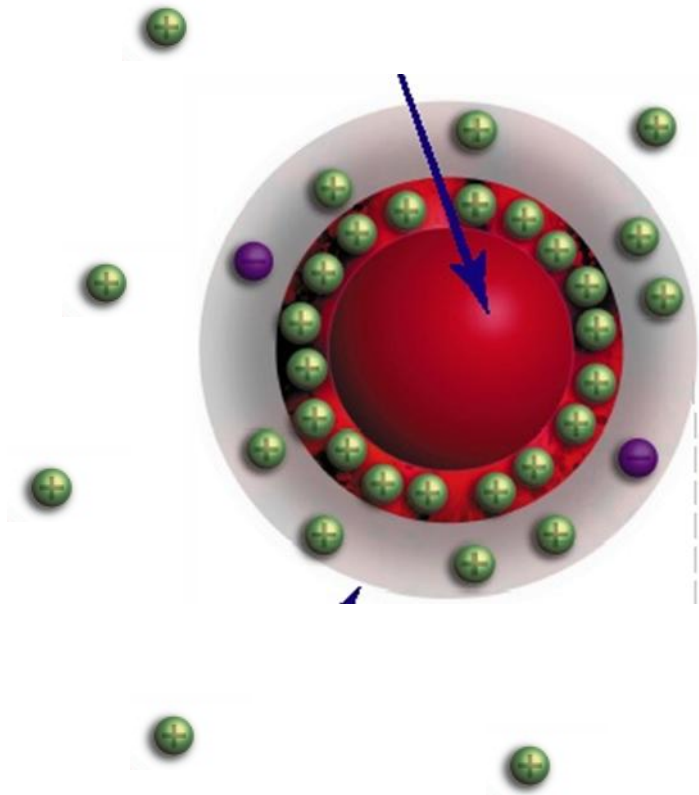
- percorso a zig zag irregolare
- (visibile all'ultramicroscopio)



ultramicroscopio Microscopio ottico con illuminazione *a campo oscuro*, nel quale cioè l'osservatore riceve soltanto la luce diffusa dai corpuscoli osservati e non i raggi diretti provenienti dalla sorgente luminosa (che è posta lateralmente rispetto all'oggetto), capace di rivelare particelle di diametro fino a qualche nm (qualche decina di Å)

Proprietà elettriche all'interfaccia

Molte superfici tendono ad acquisire una carica elettrica superficiale quando in contatto con un mezzo acquoso



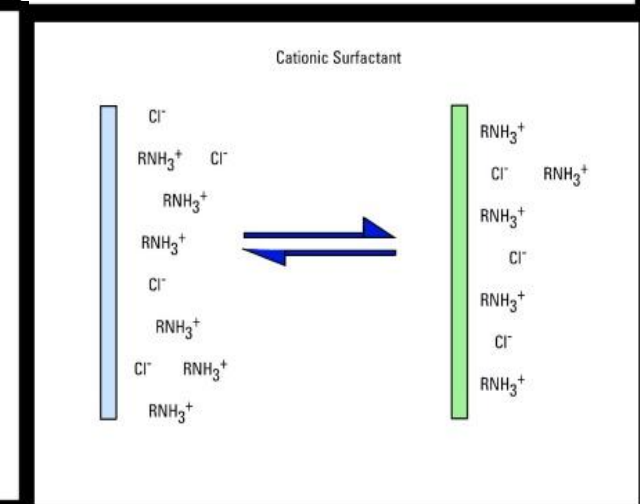
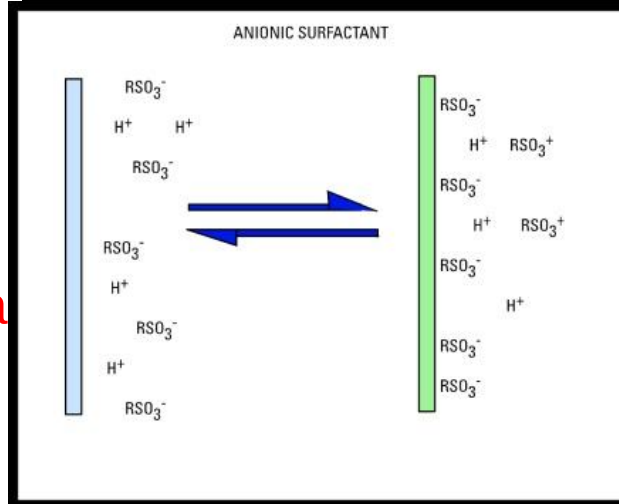
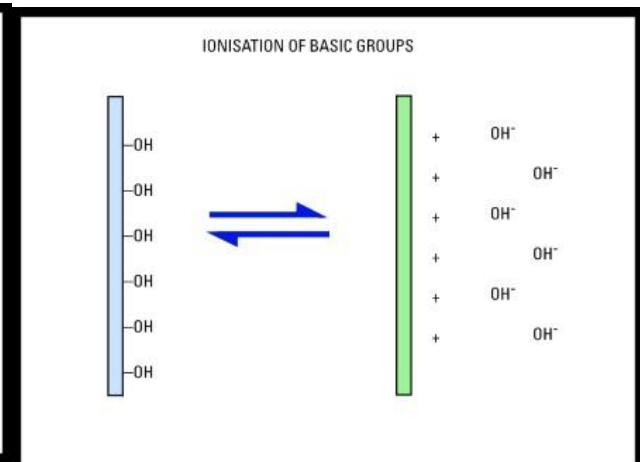
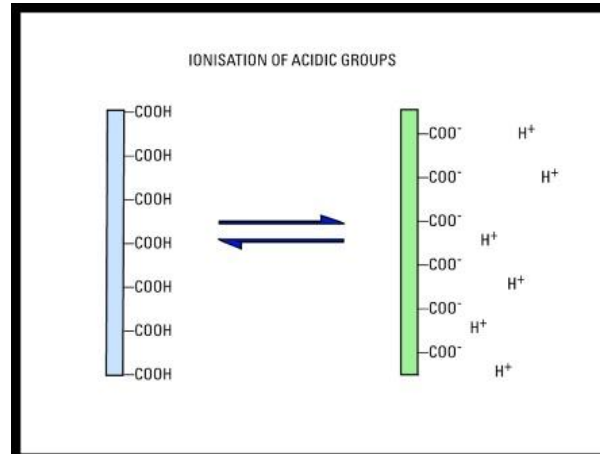


Perché particelle insolubili in dispersione acquosa sviluppano carica superficiale?

- o perchè si ionizzano i gruppi superficiali (in funzione del pH)
- Δ di costante dielettrica tra mezzo disperdente e particella.

Se è maggiore quella della particella essa si carica neg.

- o perché ioni si adsorbono selettivamente sulla superficie (OH^-)



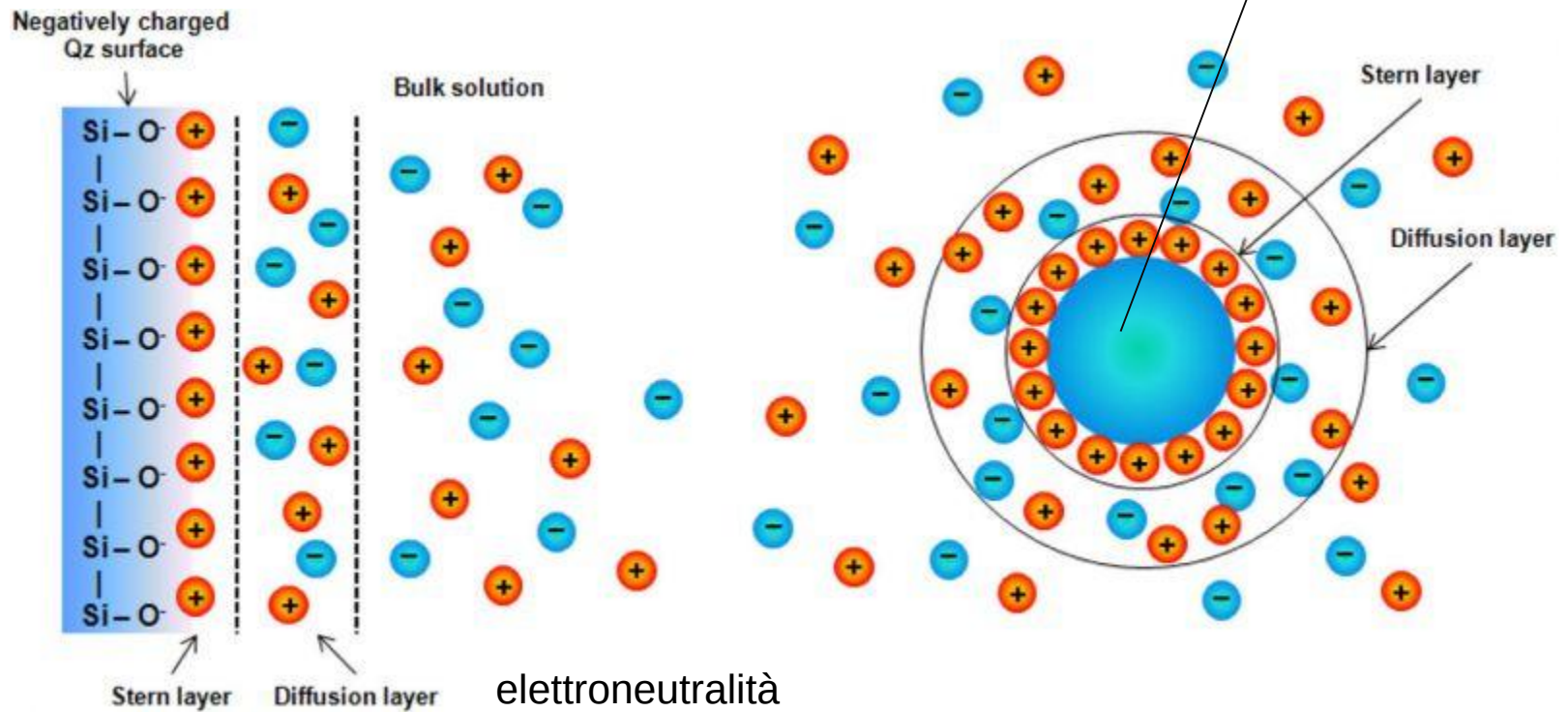


Le emulsioni, le dispersioni colloidali, le sospensioni sono elettricamente neutri ma:

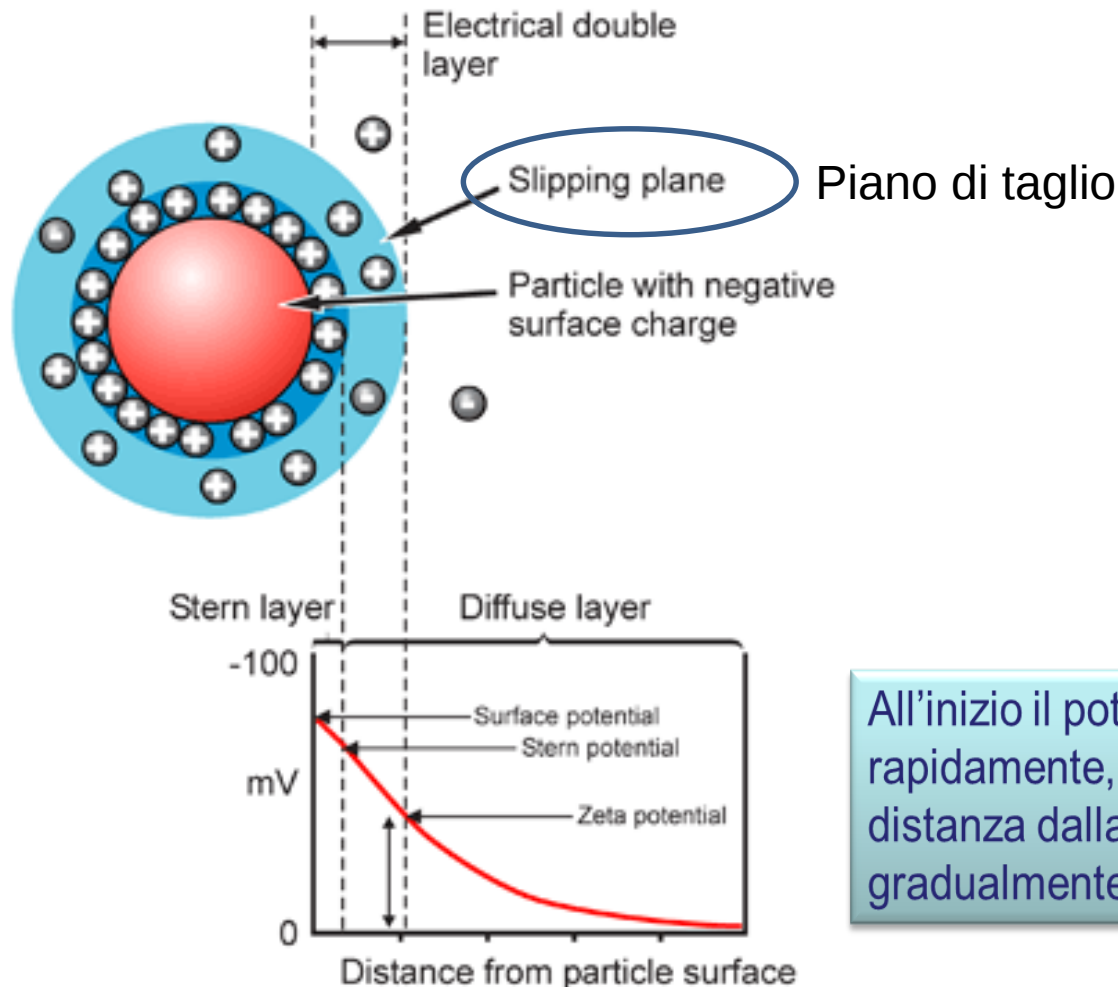
hanno una distribuzione di carica non omogenea!

Potenziale zeta

Particelle carica negativamente



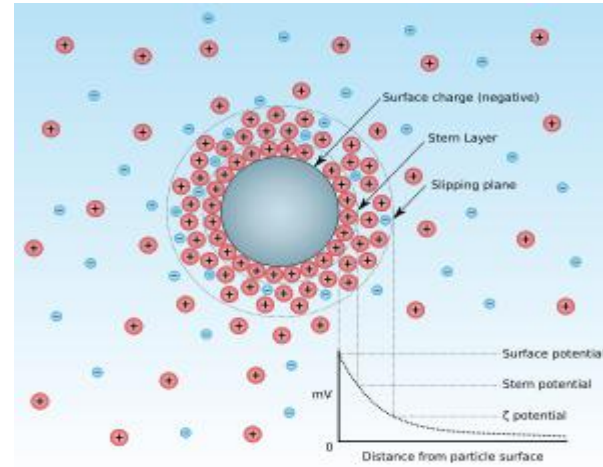
Potenziale zeta



potenziale Zeta è misurato al piano di scorrimento

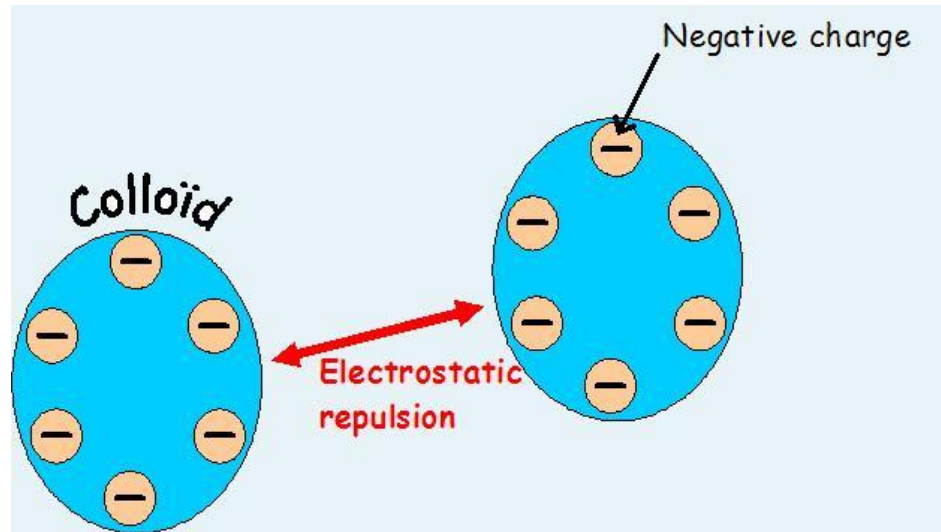
All'inizio il potenziale diminuisce rapidamente, poi all'aumentare della distanza dalla superficie diminuisce più gradualmente

NB!

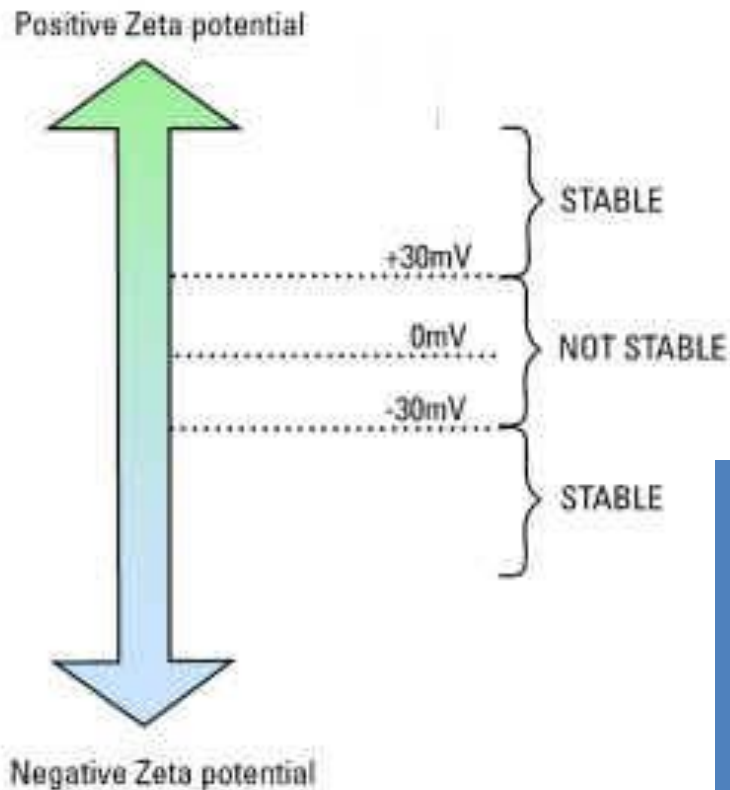


Il potenziale Zeta
rappresenta il potenziale ELETTROKINETICO
È una misura delle forze repulsive
Ciò che governa l'interazione delle particelle
non è il potenziale elettrico alla superficie delle
particelle ma il potenziale effettivo della
particella e degli ioni ad essa collegati!

Double layer repulsion between the particles



La grandezza del potenziale Zeta governa la mutua repulsione elettrostatica tra particelle adiacenti!!!

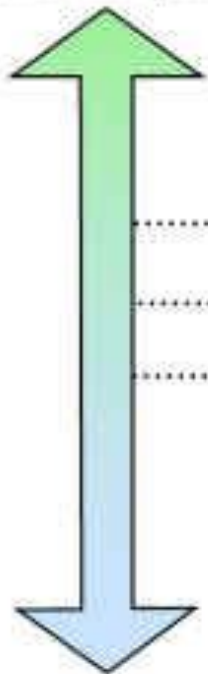


Se il valore del potenziale zeta è elevato (negativo o positivo):

si ha repulsione tipo
ELETTROSTATICA

Se il valore del potenziale zeta è basso prevalgono le forze attrattive e quindi le particelle si uniscono!

Positive Zeta potential



Negative Zeta potential

+30mV

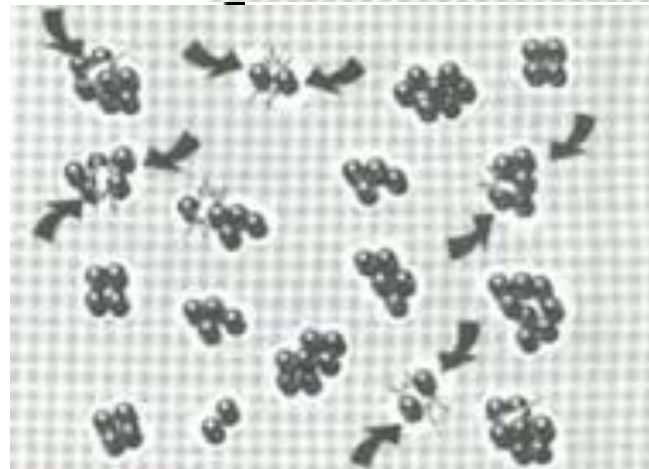
0mV

-30mV

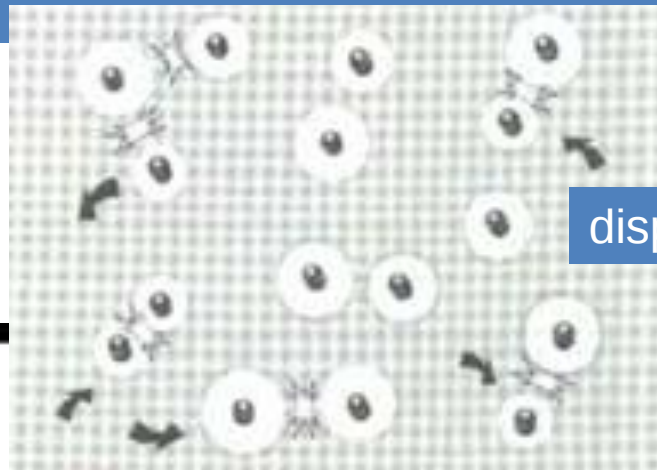
STABLE

NOT STABLE

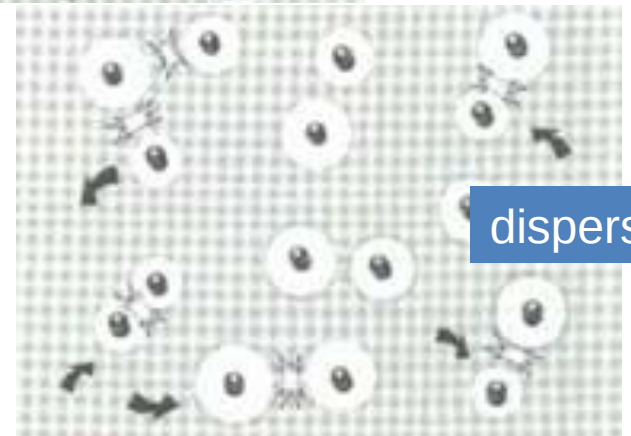
STABLE



aggregati



dispersi



dispersi

Il potenziale zeta governa il grado di repulsione tra particelle adiacenti, disperse e di carica simile:

se il pZ è ridotto, le forze attrattive eccedono quelle repulsive e si assiste al **FENOMENO DI FLOCCULAZIONE** che avviene sia nelle dispersioni colloidali che grossolane.

E' possibile modificare il potenziale Z:

MODIFICANDO LA COMPOSIZIONE IONICA DEL SISTEMA:

- **Variando la conc. dell'elettrolita già presente:**

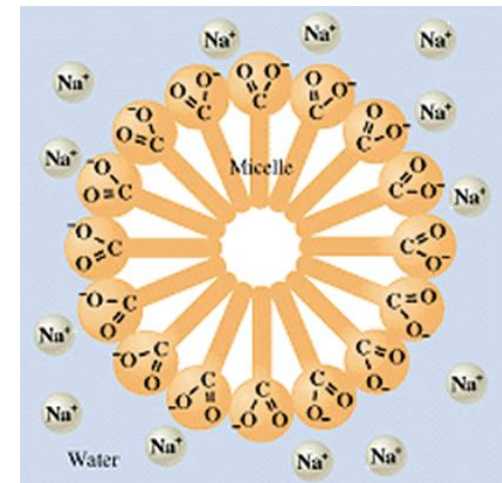
Se aumento conc. ottengo un aumento dell'effetto **schermante dei controioni** e quindi diminuisce lo spessore del doppio strato. Ho una caduta più rapida con la distanza del potenziale zeta.



- variando **la valenza** degli elettroliti pur mantenendo costante la concentrazione, se l'elettrolita ha valenza maggiore), diminuisce il potenziale zeta e con esso le forze repulsive tra le particelle. Ho una caduta più rapida con la distanza del potenziale zeta

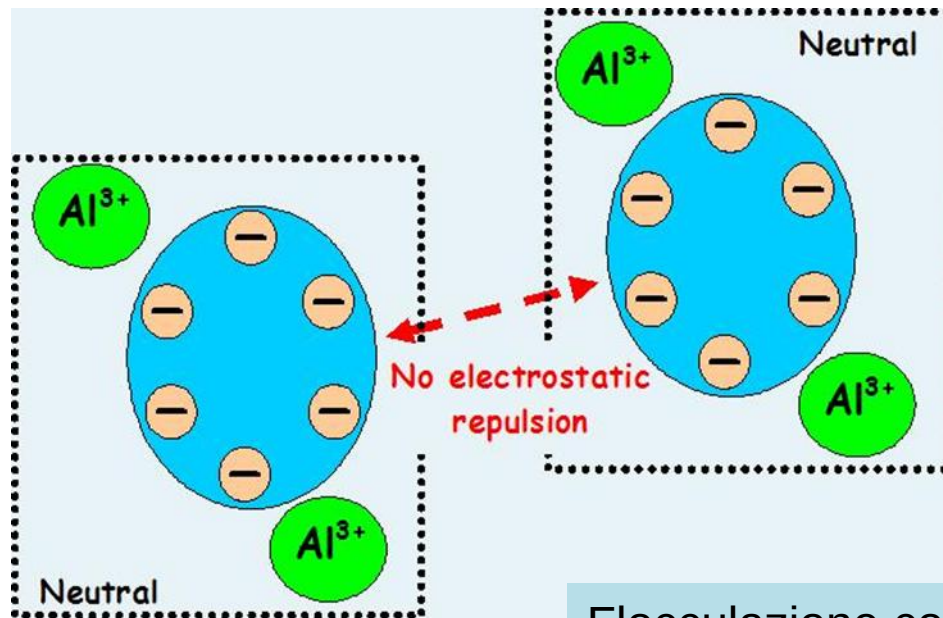
Si può anche ricorrere all'aggiunta di **tensioattivi**, in particolare:

i tensioattivi ionici
(si comportano come elettroliti)



Se abbasso il potenziale Zeta:

- riduco la repulsione elettrostatica
- ottengo la flocculazione (la formazione di agglomerati)

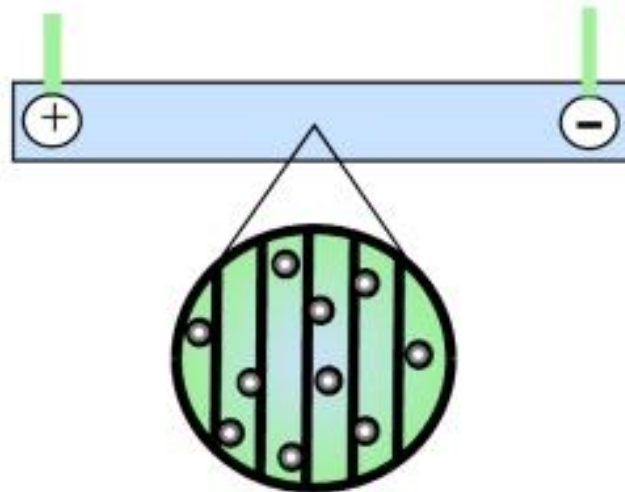


Flocculazione controllata

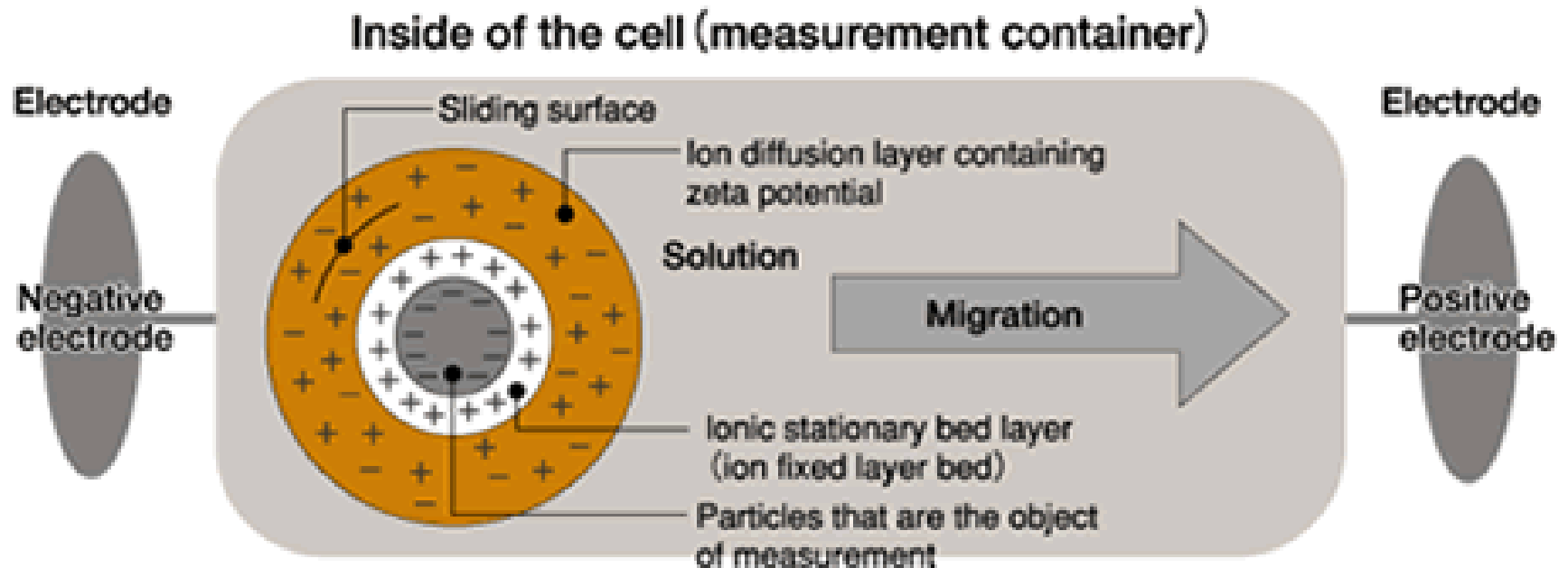
Come si misura il potenziale zeta?

Il potenziale $p\zeta$ veniva misurato con misure elettroforetiche.

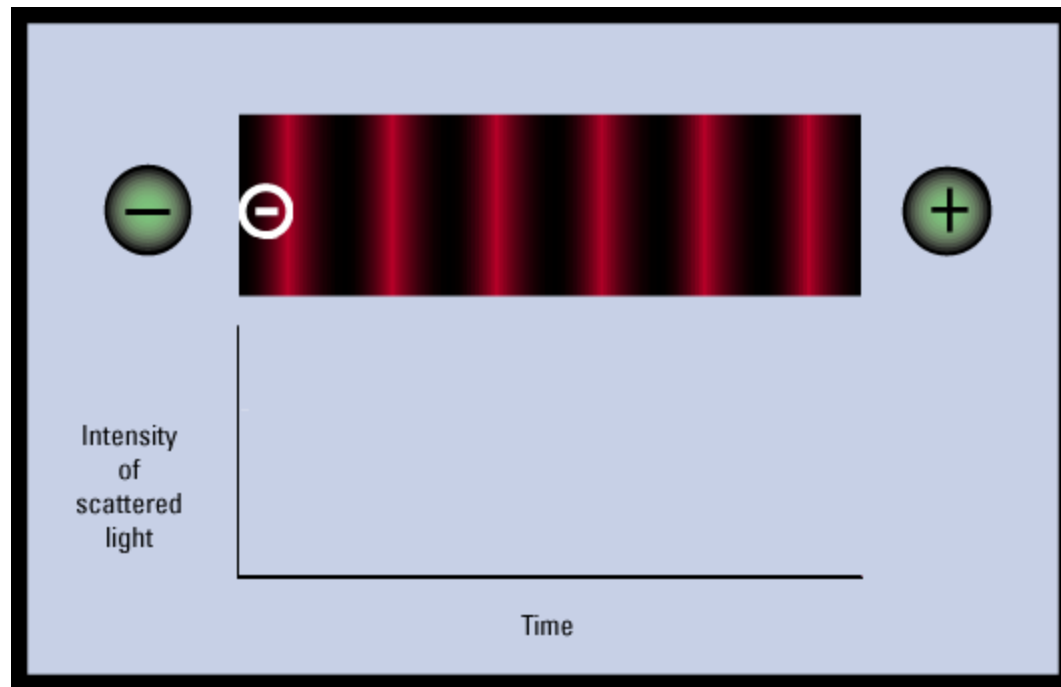
- Cell with electrodes at either end to which a potential is applied
- Early methods involved directly observing individual particles using a microscope.



Oppure al giorno d'oggi più comunemente con LASER DOPPLER VELOCIMETRY



LASER DOPPLER VELOCIMETRY



Le particelle si muovono sotto l'influenza del campo elettrico applicato. Le fluttuazioni dell'intensità del raggio laser sono legate alla mobilità delle particelle stesse e al potenziale Zeta

Di solito lo stesso apparecchio misura:

- Dimensioni (diffrattometria laser)
- Potenziale zeta (Doppler velocimetry)

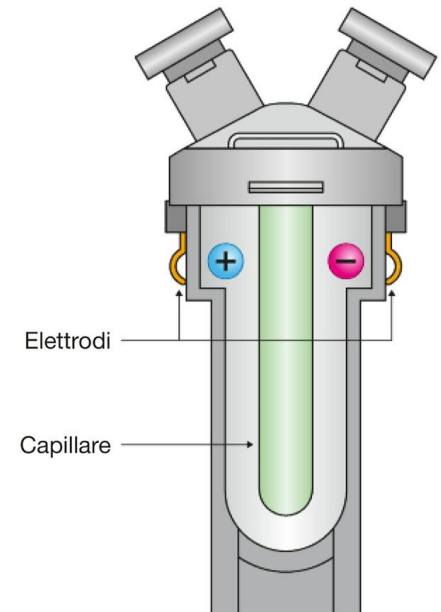


Figura 6.18 Cuvetta per *electroforetic light scattering*.

Con un unico apparecchio caratterizzo il sistema: stabilità e dimensioni!

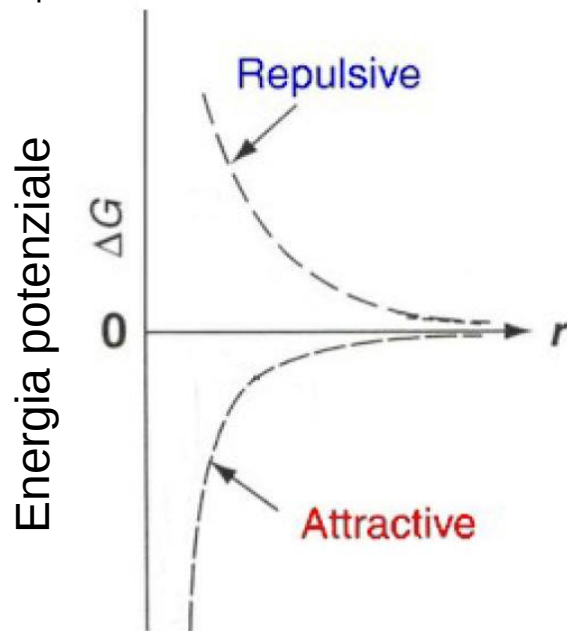
Teoria DLVO e interazioni tra particelle

DLVO Derijarguin, Landau, Verwey, Overbeek

(Sviluppata per i colloidi liofobi ma vale anche se in misura minore, diversa, per tutti i sistemi dispersi)

- La curva di potenziale di una soluzione colloidale può presentare un'andamento differente a seconda del sistema, ma può essere schematizzato considerando il contributo di

2 fattori principali.

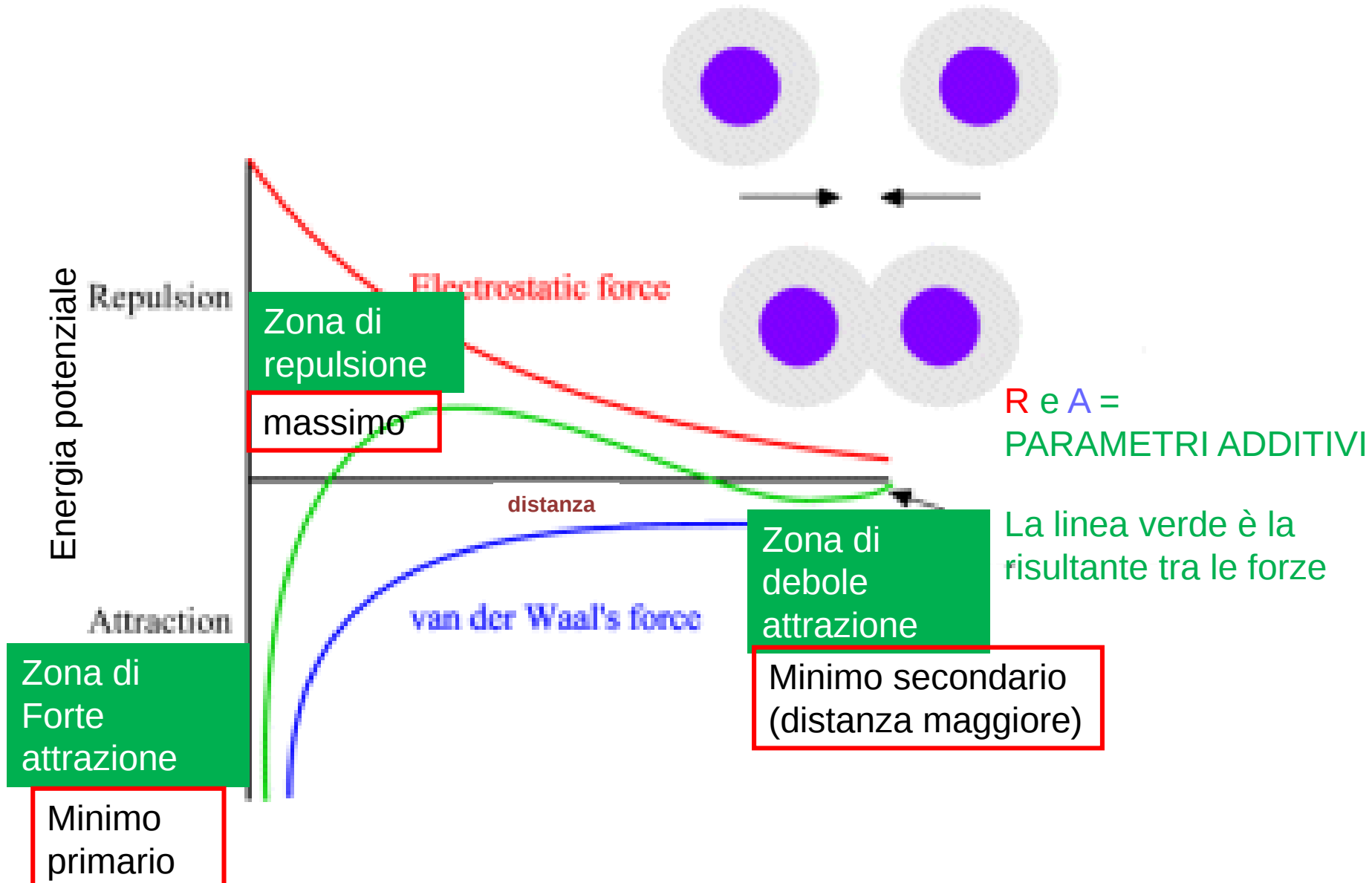


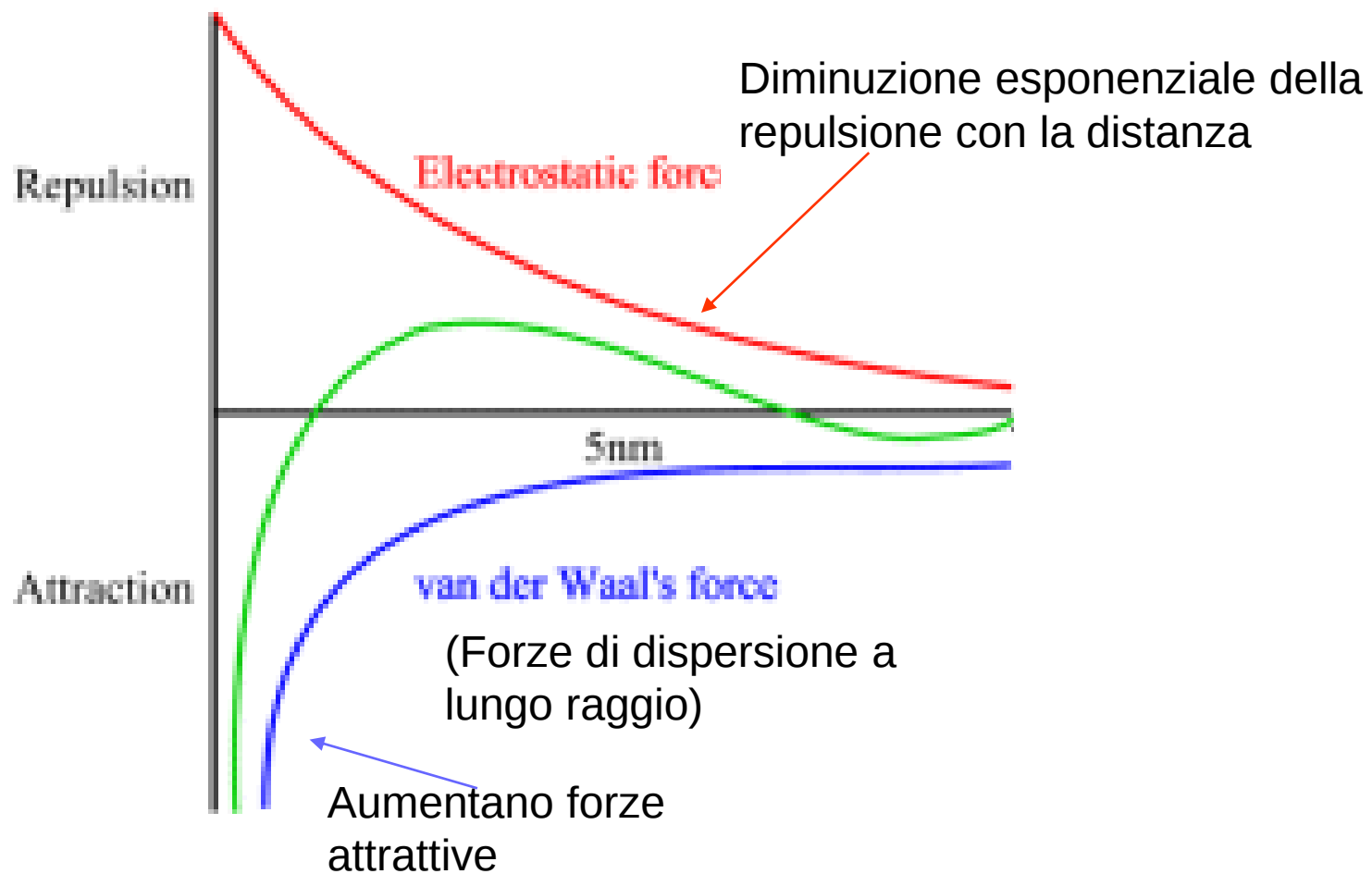
Il primo contributo è di natura **Elettrostatica** ed è Repulsivo

R e A =
PARAMETRI ADDITIVI

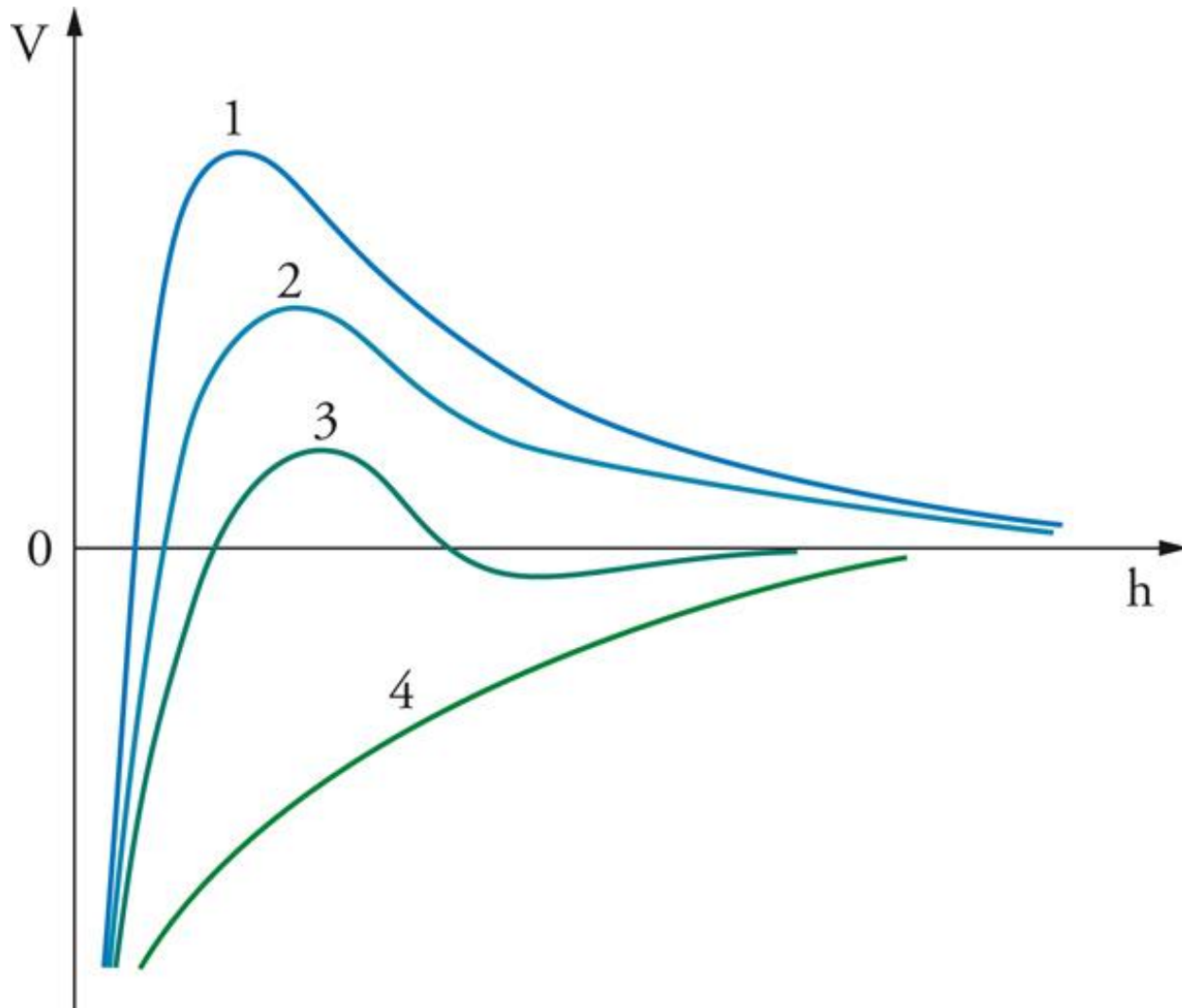
■ Il secondo è dovuto alle interazioni di **Van Der Walls** ed è Attrattivo

Teoria DLVO e interazioni tra particelle

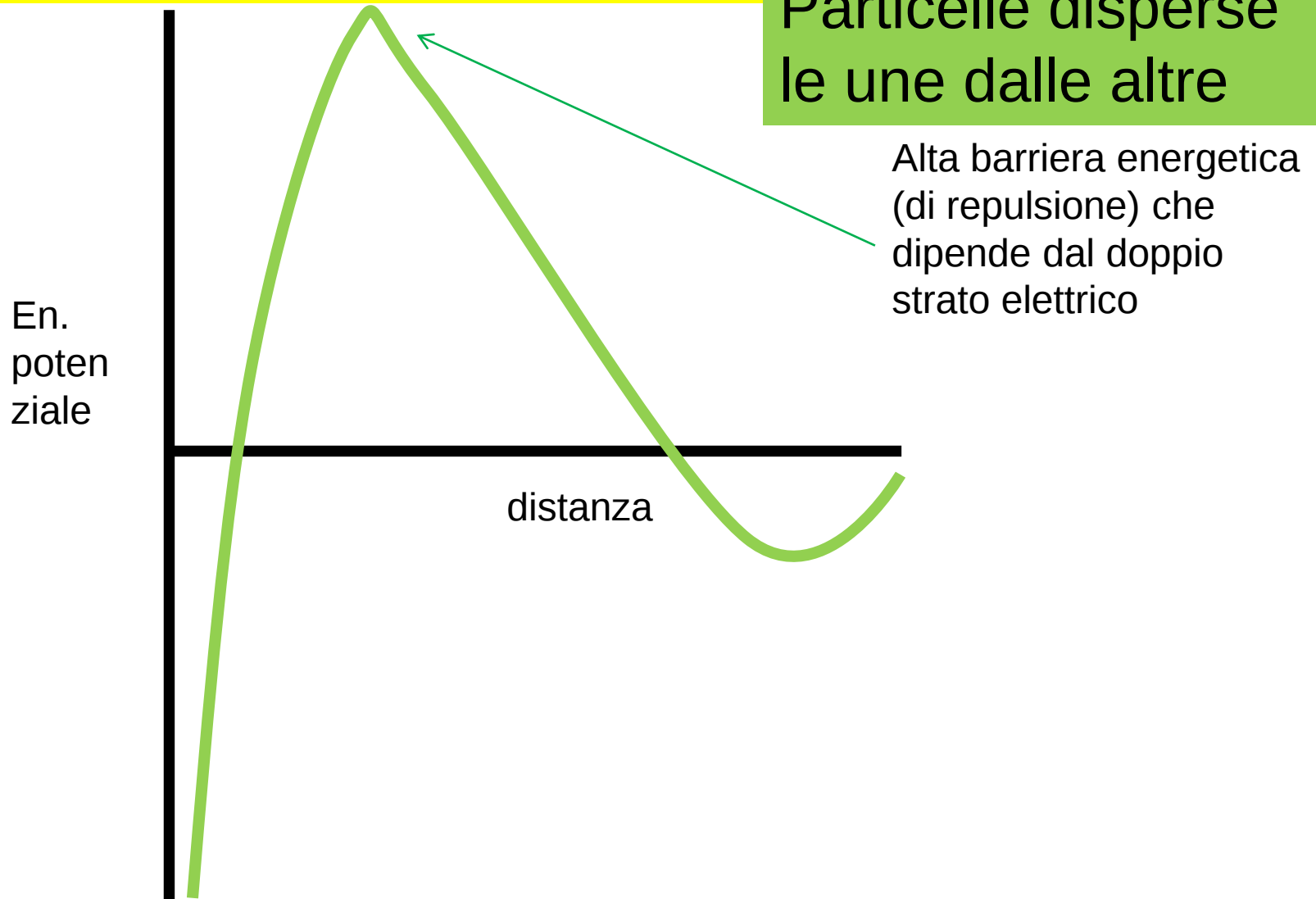




Diversi sistemi hanno diverse energie

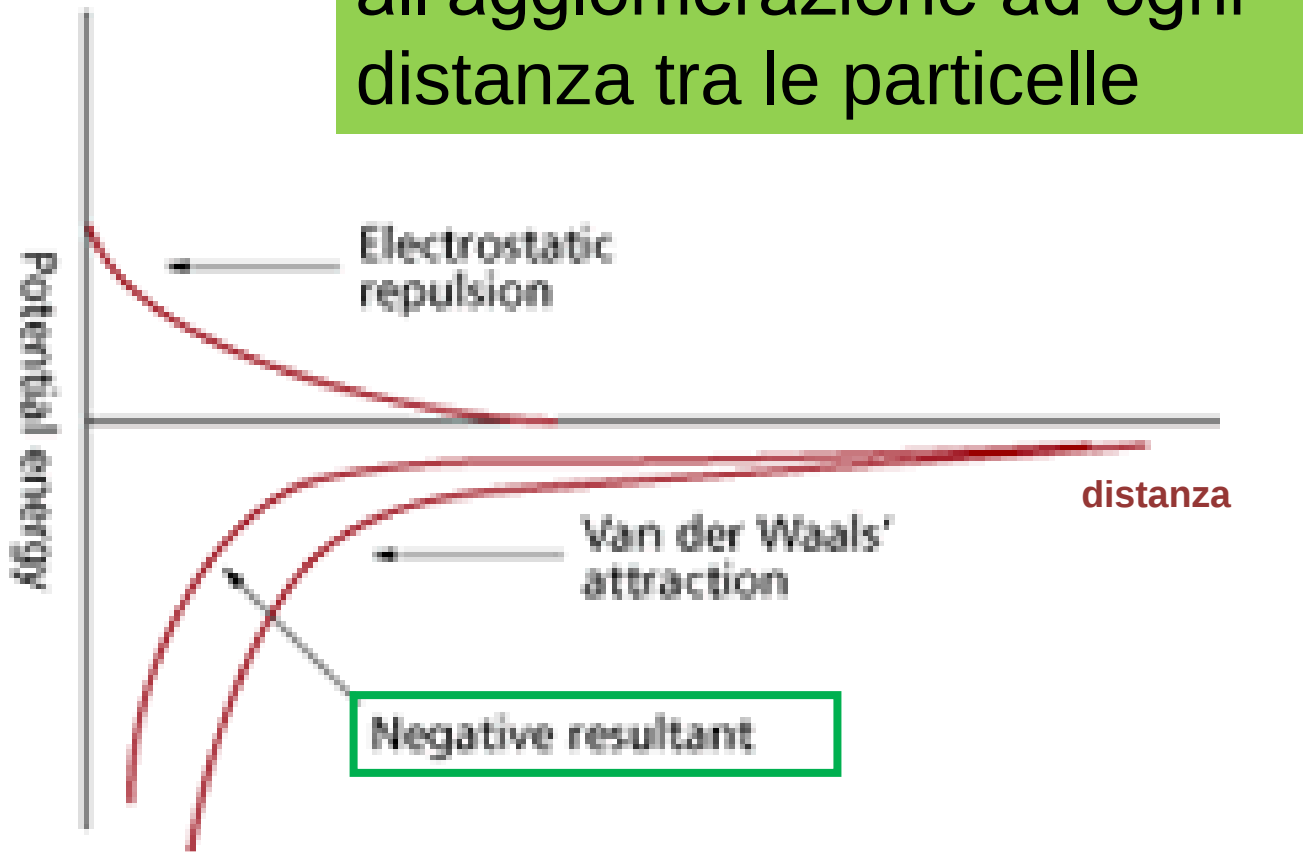


Se le forze di repulsione sono maggiori di quelle di attrazione la risultante presenta un massimo corrispondente a una barriera energetica che impedisce alle particelle di aggregarsi e il sistema colloidale risulta stabile

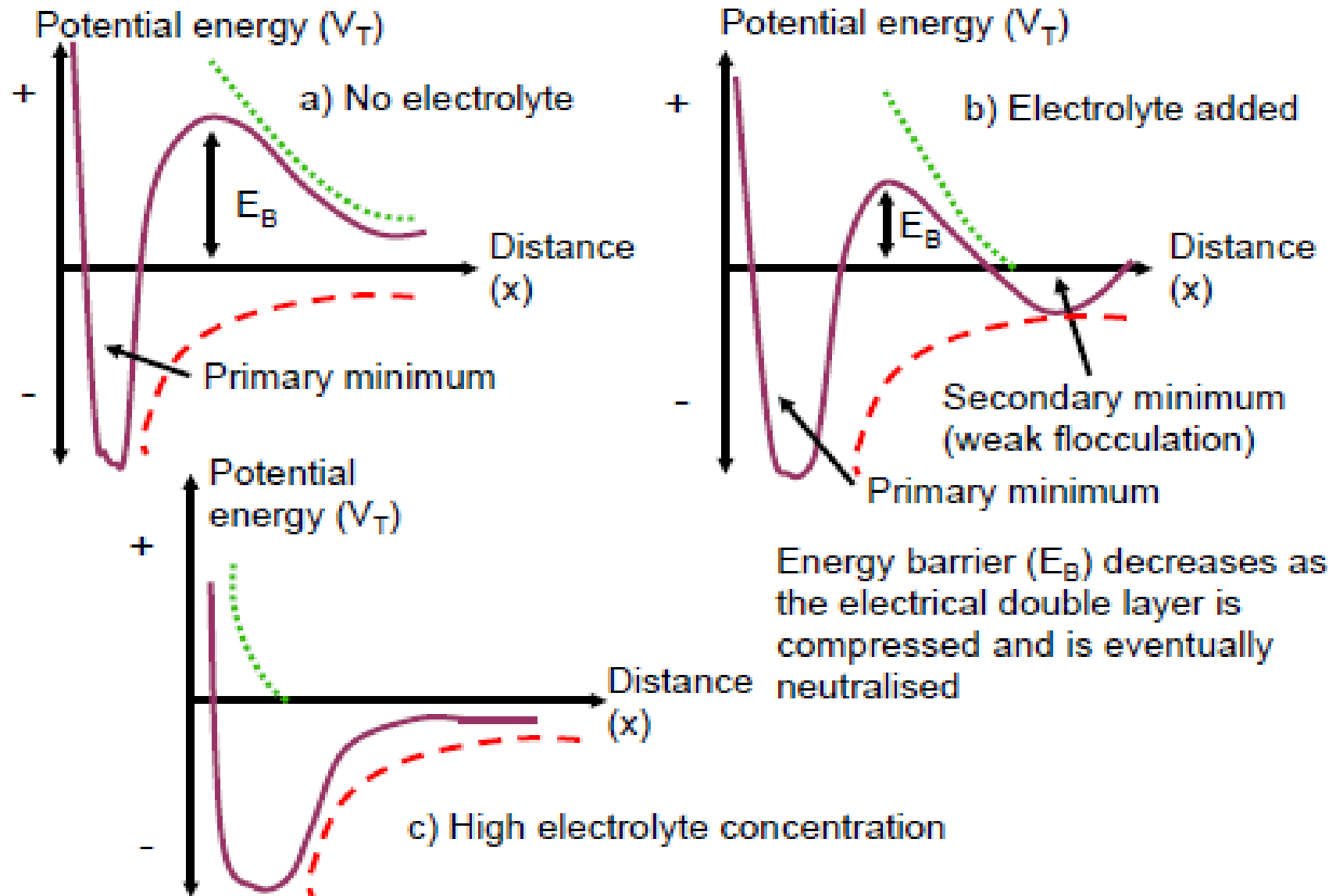


(b)

Dispersione instabile: tende all'agglomerazione ad ogni distanza tra le particelle

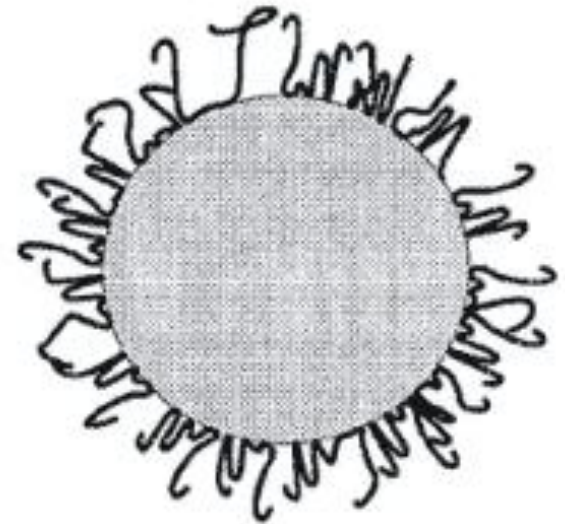


Come posso variare per aggiunta elettroliti il profilo dell'energia Potenziale:



Forze non DLVO che concorrono a stabilizzare

- Presenza di acqua polarizzata sulla superficie (acqua legata)
 - Polimeri o colloidi idrofili sulla superficie fanno ingombro sterico e impediscono che le particelle si avvicinino fino a che prevalgono VdW
- Anche i **tensioattivi non ionici** vengono adsorbiti creando una barriera FISICA all'avvicinamento delle particelle (effetto sterico non elettrostatico)





Il potenziale zeta

Stabilizzazione sterica

Applichiamo le conoscenze alla
formulazione del prodotto



Dispersioni colloidali

Classificazione:

I colloidi possono essere distinti in tre grandi gruppi, in base dell'interazione delle particelle della fase dispersa con le molecole del mezzo disperdente:

- 1) colloidi idrofili (soluzioni colloidali o colloidi pseudosolubili)
- 2) colloidi idrofobi,
- 3) colloidi di associazione

1) Colloidi idrofili

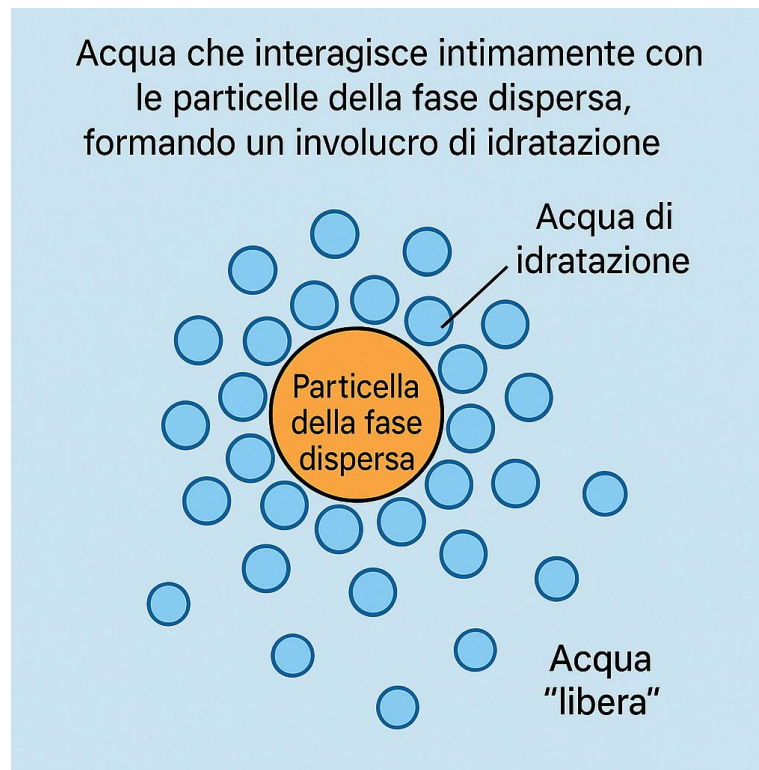
A causa dell'affinità per il mezzo disperdente le dispersioni di colloidi liofili (sol) si ottengono facilmente, di solito per semplice trattamento con il liquido disperdente (processo spontaneo).

Le molecole di questi composti hanno dimensioni comprese nei limiti delle particelle colloidali e posseggono dei gruppi a pronunciato carattere idrofilo (OH- , -COOH , -NH_2) capaci di solvatarsi formare dei legami di idrogeno con le molecole di acqua.

Colloidi idrofili sono:

- alcuni prodotti naturali (come le gomme vegetali, la gelatina)
- alcuni prodotti sintetici (p.es. il polivinilpirrolidone- PVP)
- semisintetici (p.es. la metilcellulosa e la carbossimetilcellulosa).

- Lo **strato di solvente** circonda le particelle e in gran parte ne previene la collisione (anche se in una certa misura conta anche qui il doppio strato elettrico)



Forma asimmetrica delle particelle solvate!

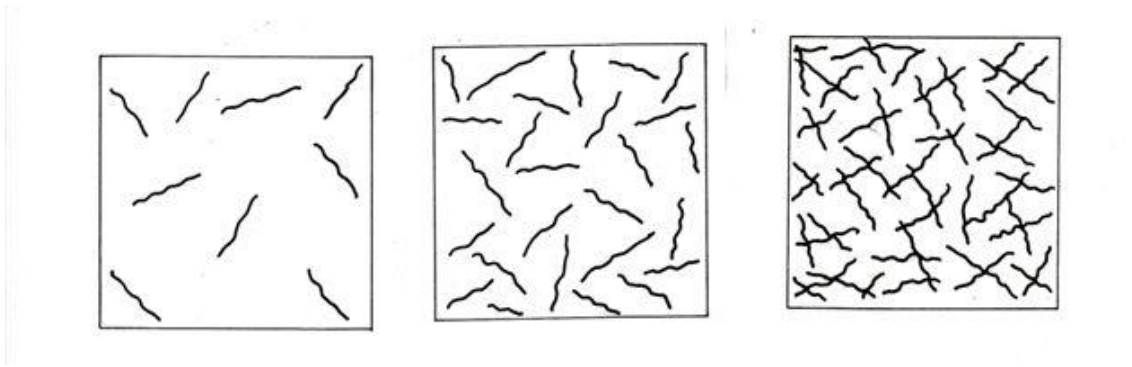
che influenza anche
il comportamento
reologico!

- I colloidi idrofili aumentano notevolmente la **viscosità dell'acqua** in conseguenza dei legami che si instaurano fra fase dispersa e mezzo disperdente.

Conc. colloide

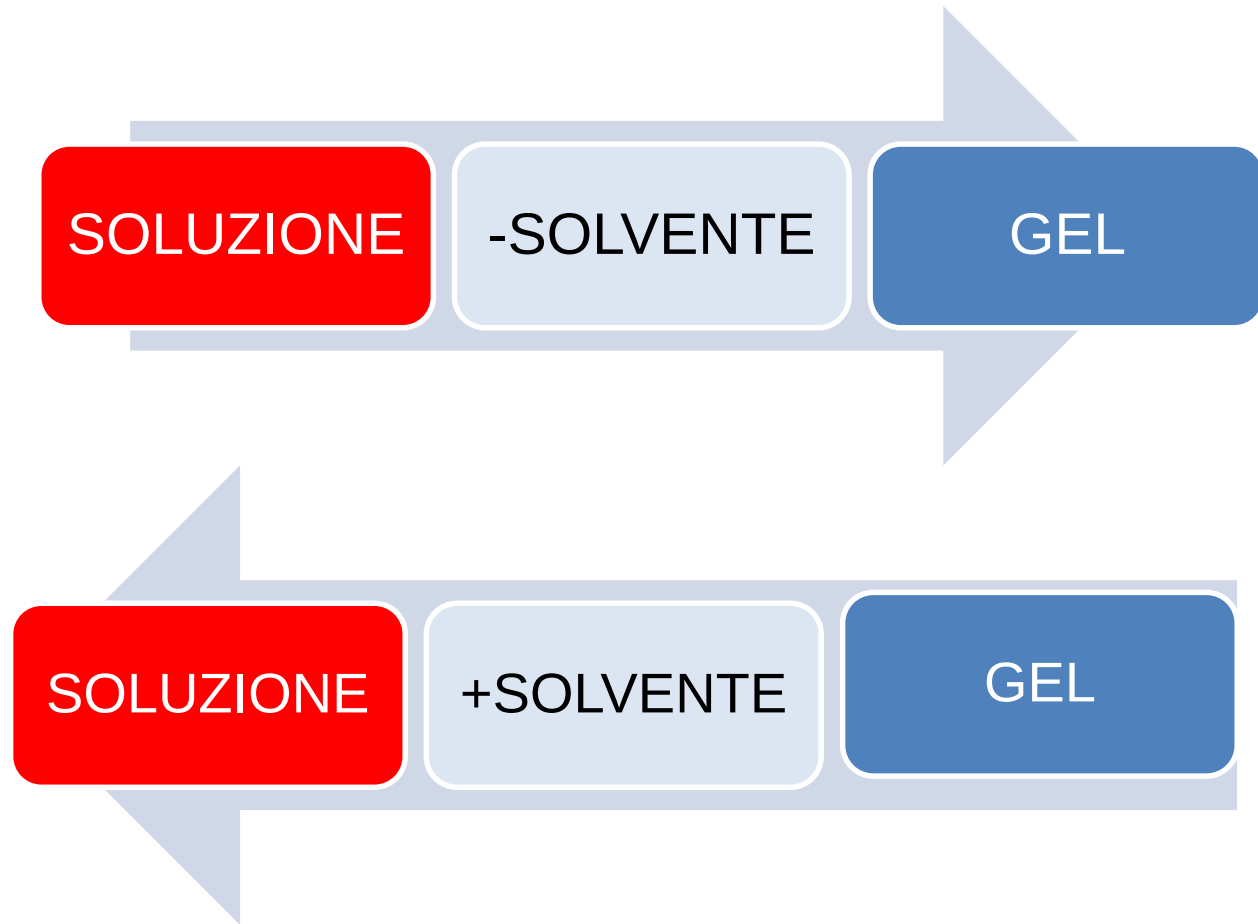


In opportune condizioni le dispersioni dei colloidi idrofili possono **trasformarsi in geli (gelatine)**; questo avviene quando le molecole della fase dispersa, intrecciandosi fra di loro, **formano un reticolo** nel cui interno restano racchiuse le molecole di acqua. I geli si comportano come solidi elastici e conservano la loro forma.



Se la dispersione di un colloide idrofilo viene evaporata in modo da **eliminare quasi tutto il mezzo disperdente ottengo uno xerogel**, a questo è possibile **ottenere di nuovo un "sol"** per semplice aggiunta di acqua. Per questa ragione i colloidi idrofili sono detti anche **"colloidi reversibili"**.

Si formano spontaneamente e sono
reversibili sol-gel



Influenza dell'aggiunta di piccole quantità di elettroliti

- Non influenza la dispersione dei colloidi idrofili
- Solo se la concentrazione di elettrolita è molto alta allora per **salting out** (non c'è sufficiente acqua di solvatazione disponibile per la stabilizzazione del colloide)

IMPIEGHI dei colloidi idrofili:

- sospendenti (viscosizzanti)
- geli
- rilascio modificato di API
- Sostituti del plasma
- Colloidi protettori (ingombro sterico e solvatazione, vd poi)
- Stealth liposomes



2) Colloidi idrofobi

Le particelle dei colloidi liofobi non si legano con il mezzo disperdente ossia hanno **scarsa affinità e scarsa attrazione con il mezzo disperdente** e pertanto non presentano un rivestimento di solvente attorno alle particelle.

Sono **colloidi idrofobi** quasi tutti i colloidi inorganici, come:

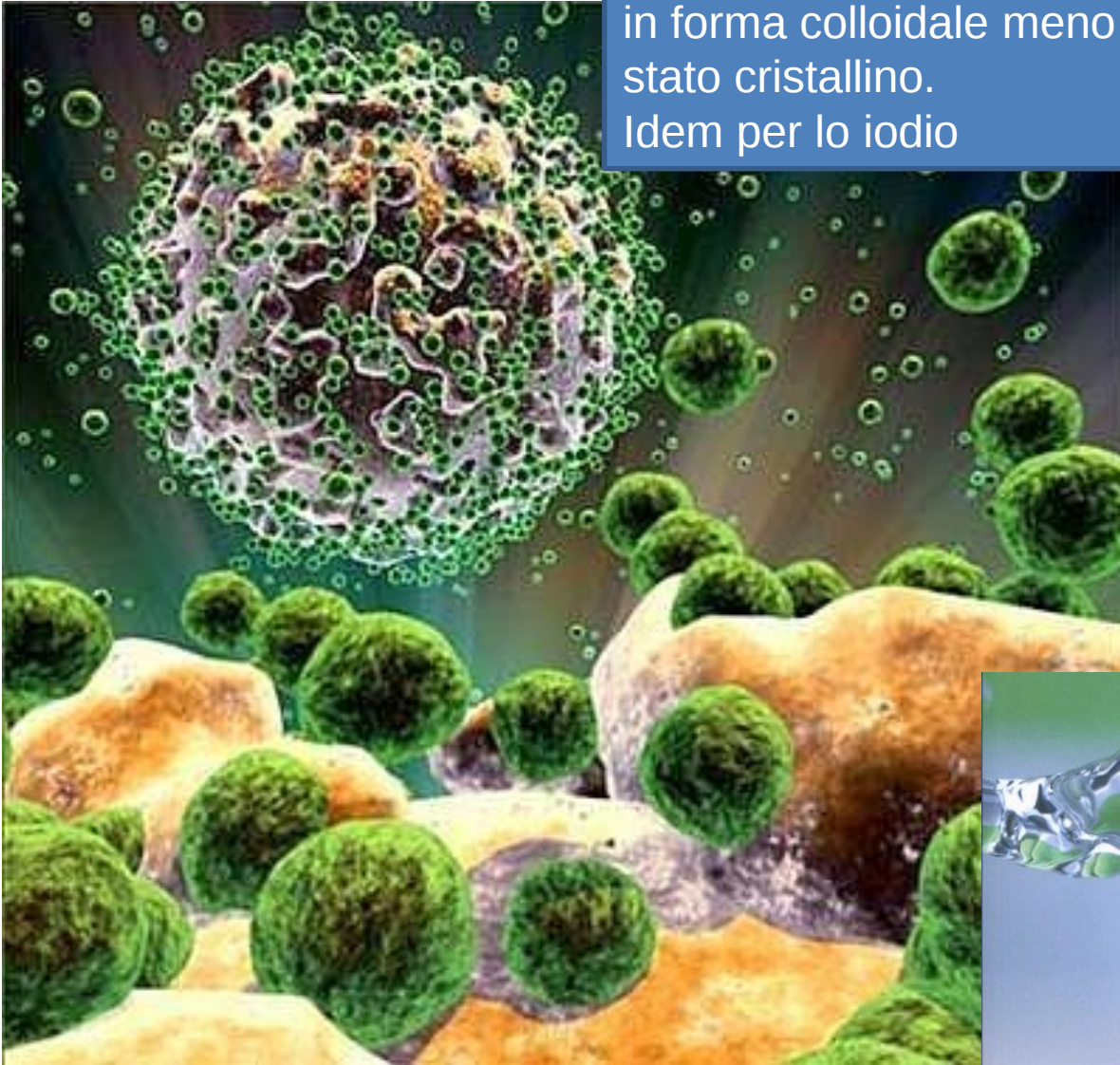
- i metalli (oro, argento, platino colloidali),
- gli ossidi
- ed i solfuri
- carbonio attivo

Oppure:

- Sospensioni di nanocristalli (di API)
- Emulsioni parenterali

IMPIEGHI

ad es. ione argento come antimicrobico se
in forma colloidale meno irritante che allo
stato cristallino.
Idem per lo iodio



Un esempio di una particella d'argento
colloidale in contatto con un virus



Altri esempi

- Platino colloidale usato come catalizzatore
- Vaccini adsorbiti (adsorbiti su idrossido o fosfato di alluminio per aumentarne l'immunogenicità)
- Carbonio attivo disintossicante

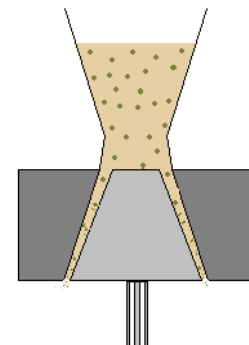


La preparazione dei colloidi liofobi

richiede metodi particolari che possono essere suddivisi in due classi:

1) **metodi di dispersione**

riduzione alle dimensioni colloidali di particelle più grandi (far ricorso ai "molini per colloidi");
ultrasuoni



2) **metodi di condensazione**

sono basati su delle reazioni chimiche come:
riduzione, ossidazione, idrolisi, reazione di doppio scambio.

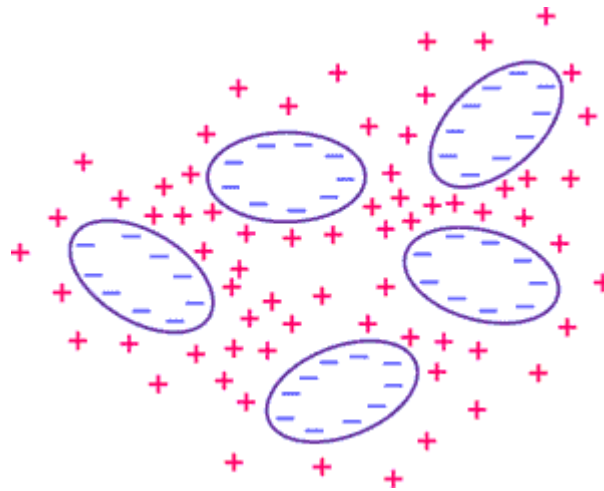
Una dispersione colloidale di zolfo ("*latte di zolfo*") può essere ottenuta aggiungendo un acido diluito ad una soluzione di tiosolfato sodico.



Viscosità?

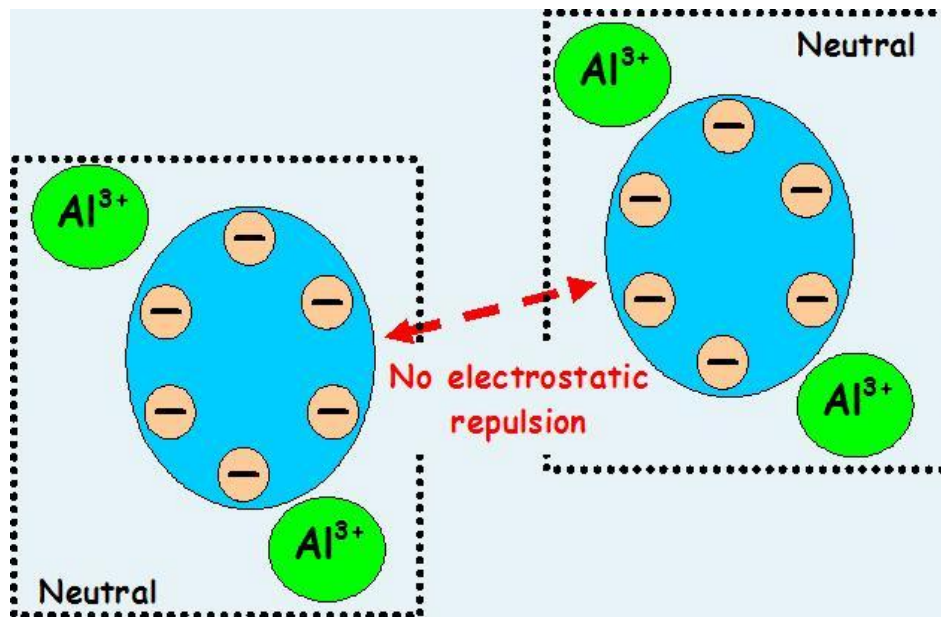
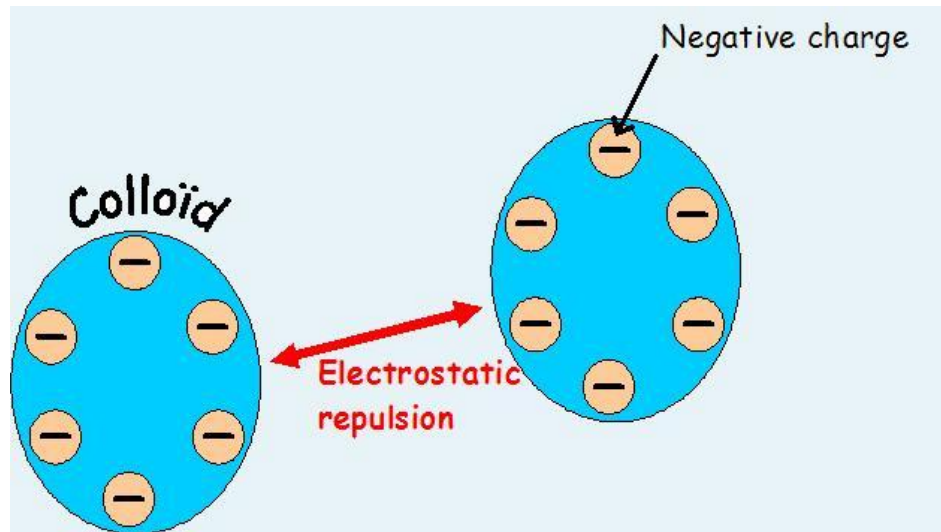
- Le dispersioni acquose di questi colloidi hanno una **viscosità di poco superiore** a quella dell'acqua!

- La stabilità delle dispersioni liofobe dipende, quasi esclusivamente, dalla presenza sulle singole particelle di cariche elettriche dello stesso segno

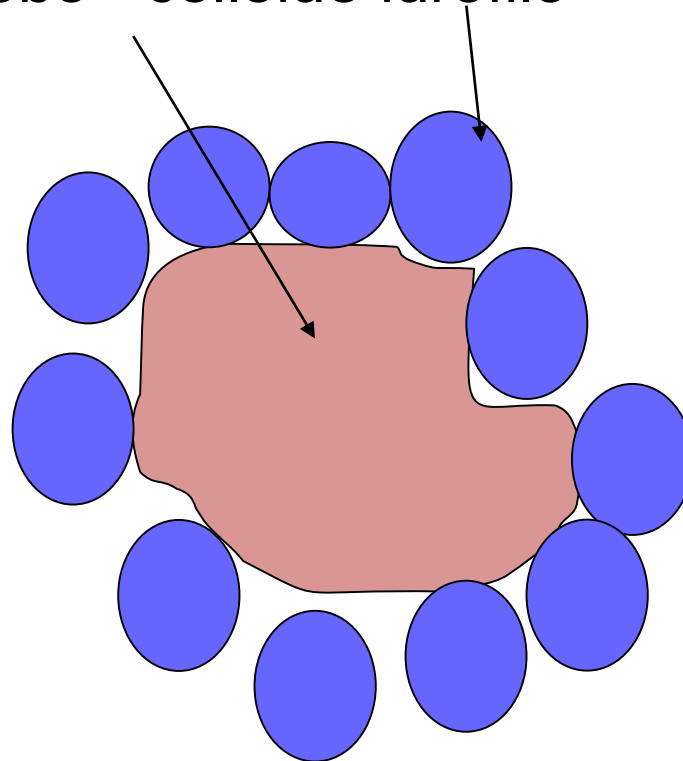


Hydrophobic colloids suspended in solution

- Perciò basta aggiungere piccole quantità di **elettroliti** per avere la precipitazione del colloide.

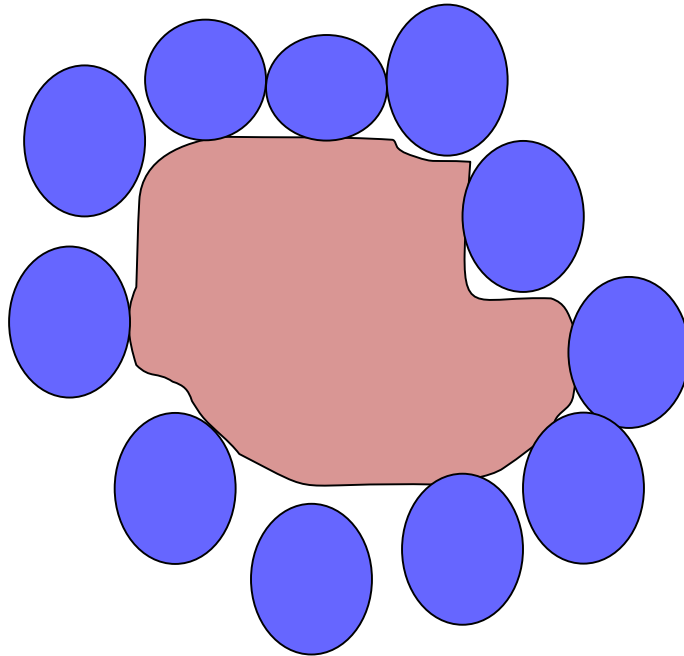


Colloide idrofobo+ colloide idrofilo =



Si stabilizza colloide
idrofobo tramite strato
di rivestimento di
colloide idrofilo

Colloide protettore



Colloide protettore

Ciò che lo stabilizza è lo strato idratato

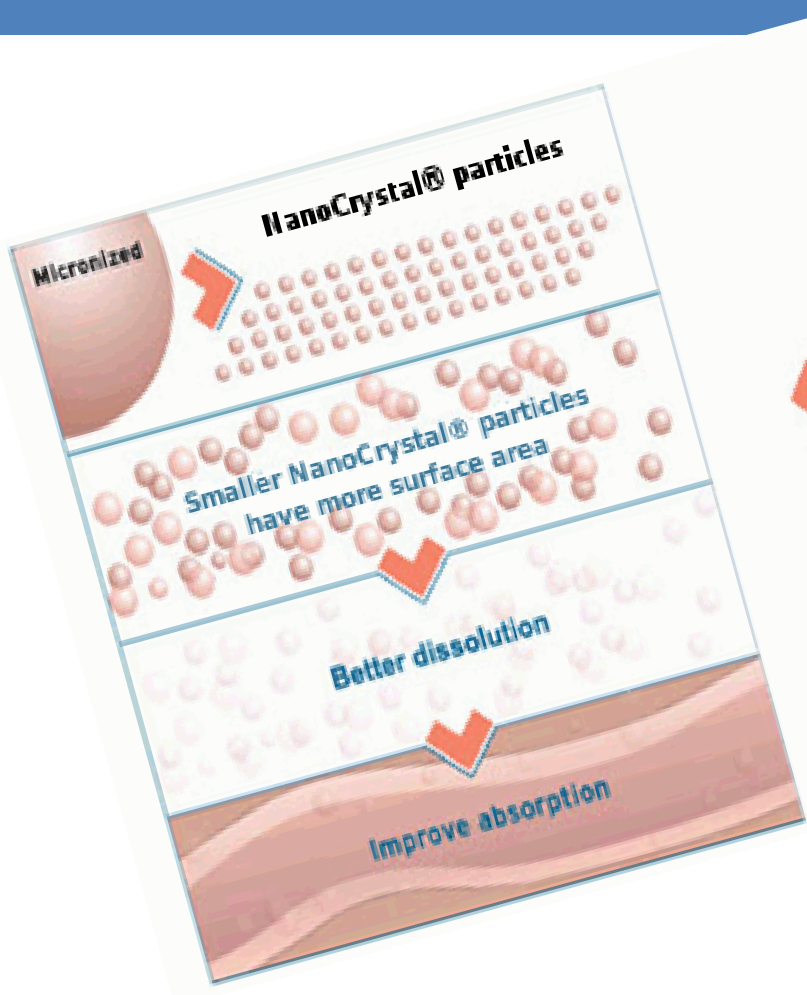
Diventa reversibile

Anche se aggiungo elettroliti non varia la stabilità

Ag + gomma arabica

Impieghi dei colloidi idrofobi

- A scopo terapeutico (meno irritanti del corrispondente cristallino)
- Vaccini adsorbiti
- Emulsioni parenterali
- Per aumentare biodisponibilità (nanocristalli di API)



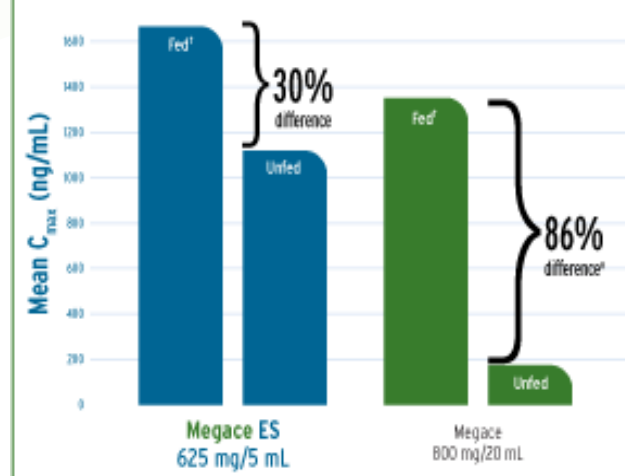
Improved bioavailability

Lower viscosity

megestrol acetato

Megace ES Has Improved Bioavailability in Unfed Subjects vs. Original Formula Megace®*1

Mean C_{max} bioavailability in both fed and unfed subjects

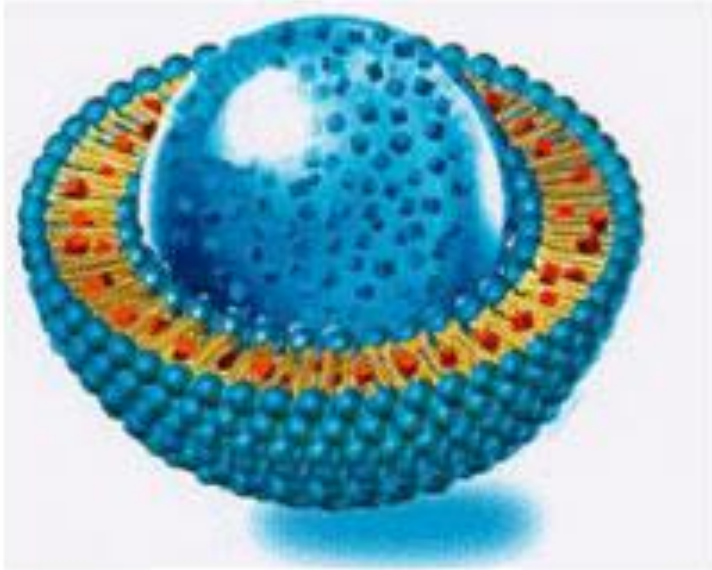


*Clinical significance unknown.

†The fed condition is achieved by subjects eating a high-calorie (800-1000 calories) and high-fat (approximately 50% of total calories) meal. An example would be two eggs fried in butter, two strips of bacon, two slices of toast with butter, four ounces of hash brown potatoes and eight ounces of whole milk.¹⁶

†Between 2 separate studies: Megace in fed subjects (n=32)¹⁴, and unfed subjects (n=36).¹⁵

3) Colloidi di associazione



Liposome



micelle di tensioattivo

50-100 mlc di tensioattivo

Le micelle sono in continuo equilibrio dinamico con i tensioattivi in soluzione.

N.B.

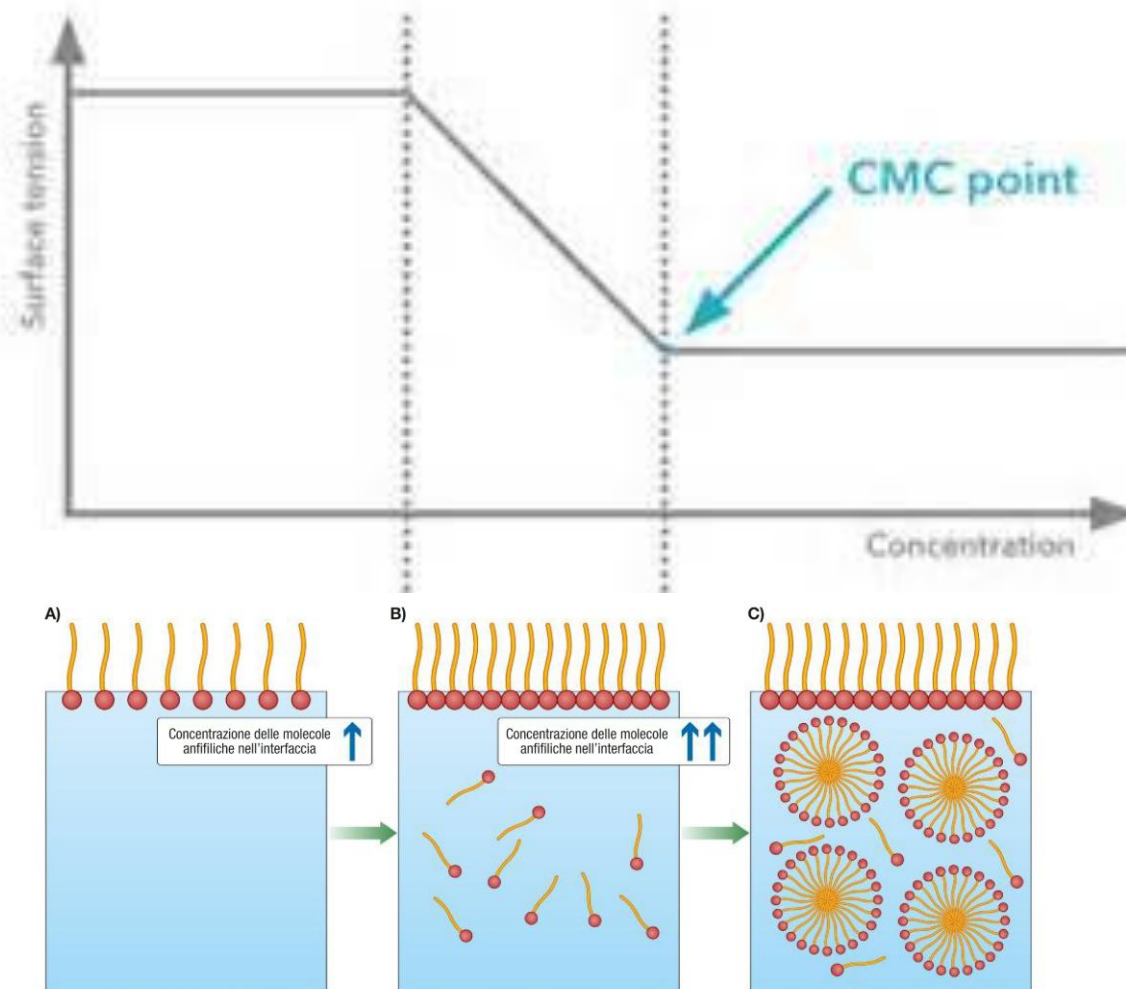
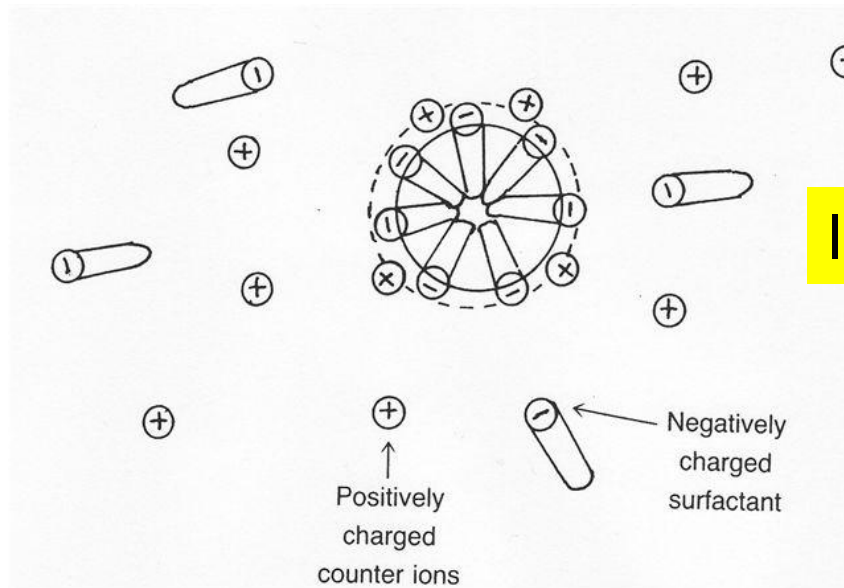


Figura 6.20 Formazione di micelle. **A)** Tensioattivo come monomero all'interfaccia; **B)** saturazione dell'interfaccia; **C)** conseguente formazione delle micelle.

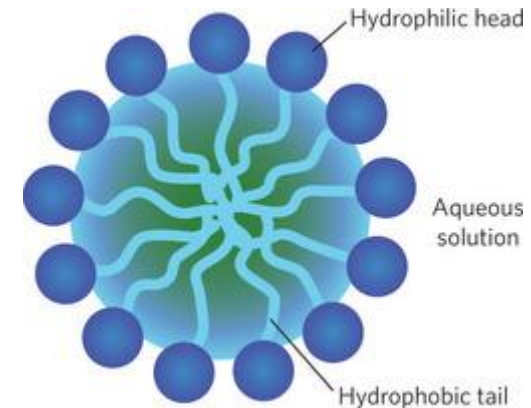
I colloidi di associazione formeranno

Micelle ioniche



Stabilizzati come colloidi
idrofobi

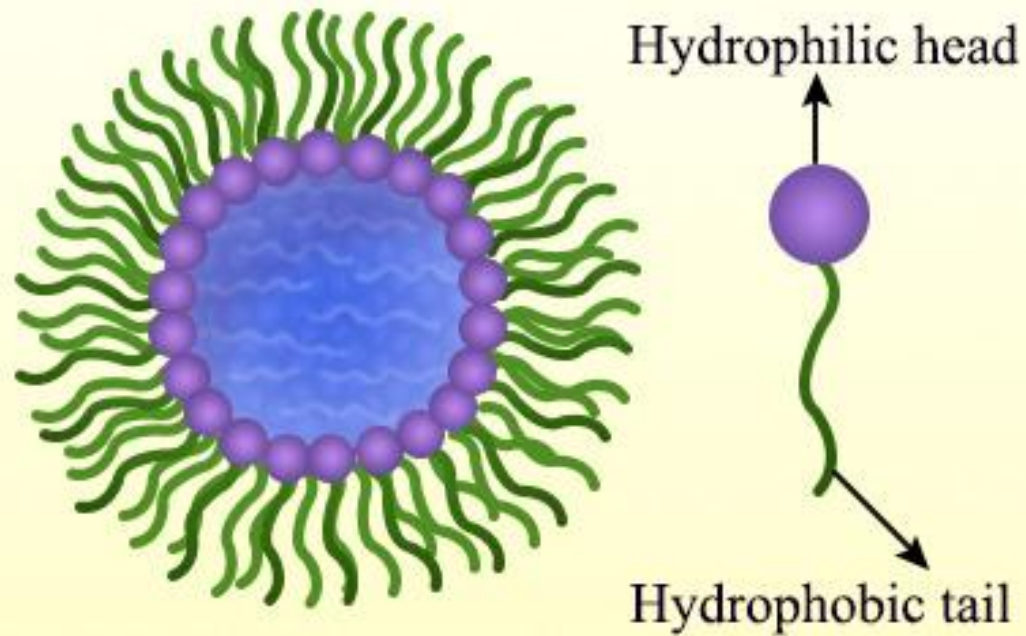
Micelle non-ioniche



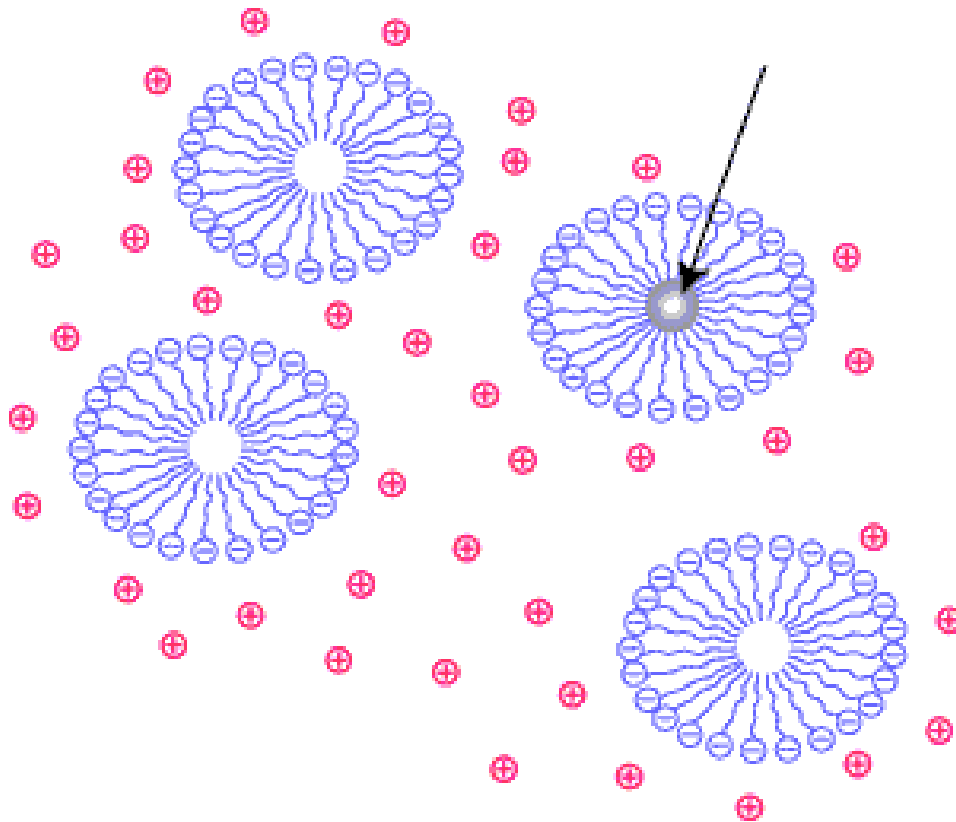
micelle fortemente idratate:
per legami $-H$
per molecole d'acqua racchiuse dalle
porzioni polari.
(cosiddetto strato a palizzata)

Reverse micelle

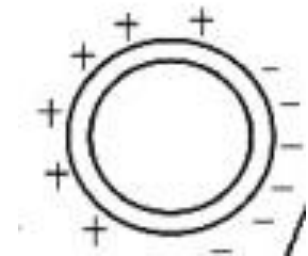
In mezzo
idrofobico



Hydrophobic medium (organic solvent)



Association ionic colloids suspended in solution.

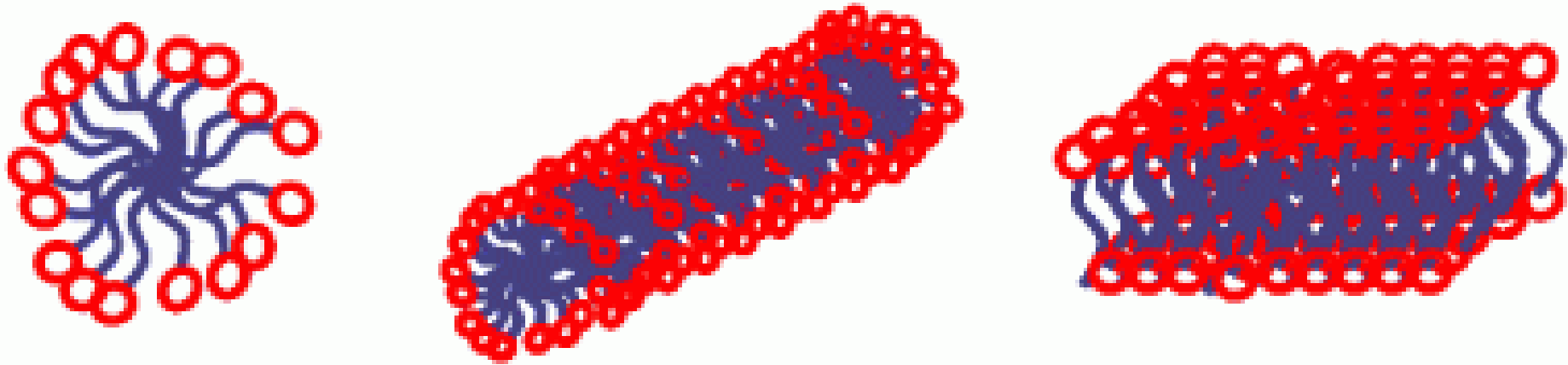


Liposomi con
carica
superficiale

+ amina a lunga catena
(stearilamina, cariche
positive)
[per veicolare il DNA
anionico]
OPPURE
Fosfato dicetilico
(cariche negative)

I tensioattivi inoltre

assumeranno forma sferica, o cilindrica o lamellare a seconda della conc.



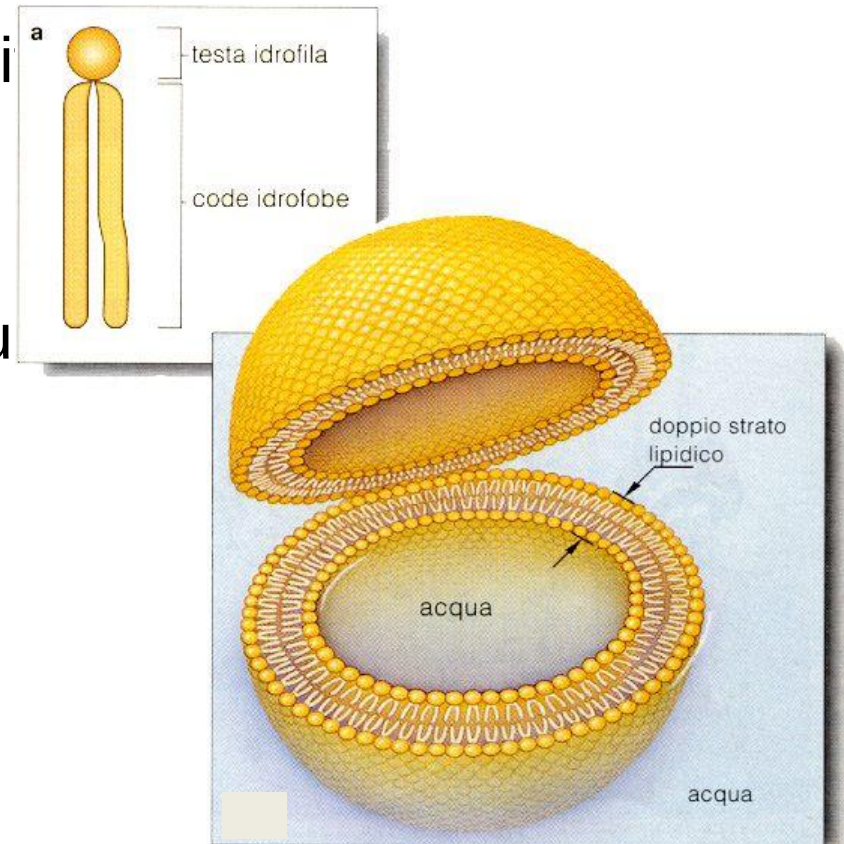
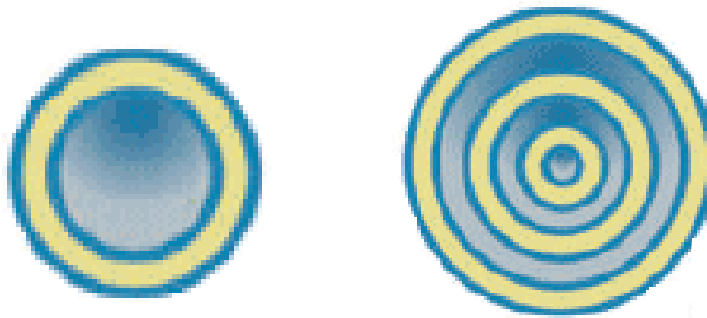
Asimmetria

Viscosità!

Liposomi

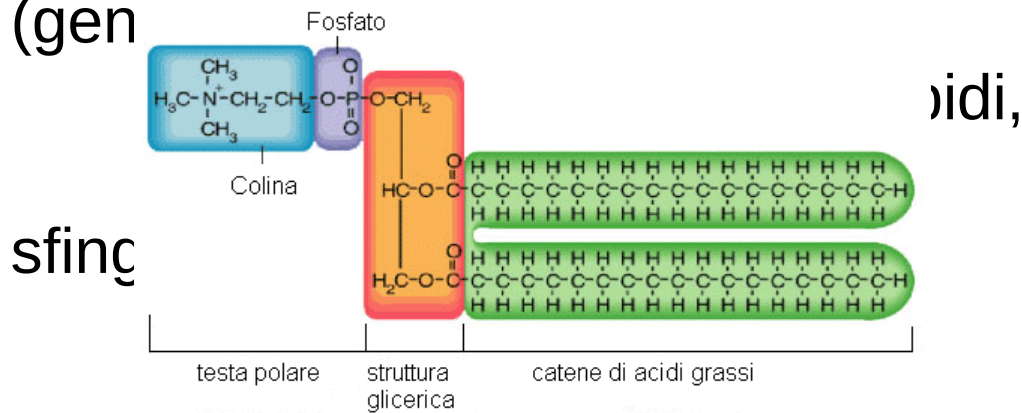
Vescicole sferiche chiuse costituite

- un nucleo acquoso e
- uno o più strati di fosfolipidi
- separati da compartimenti acquosi



Doppio strato fosfolipidico

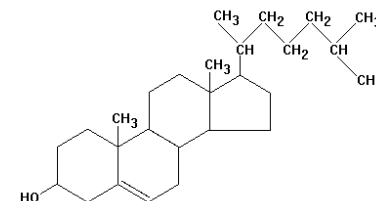
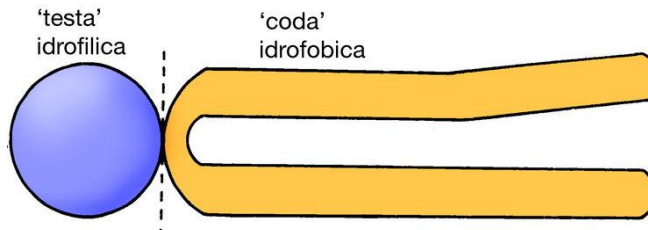
- Può essere costituito da lipidi anfipatici naturali o sintetici (gen



sfinç

ma anche +

Di solito il COLESTEROLO viene aggiunto per migliorare la stabilità fisica del liposoma e la capacità di ritenzione degli API

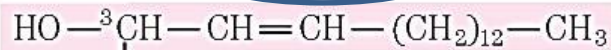


sfingolipidi

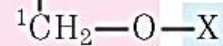
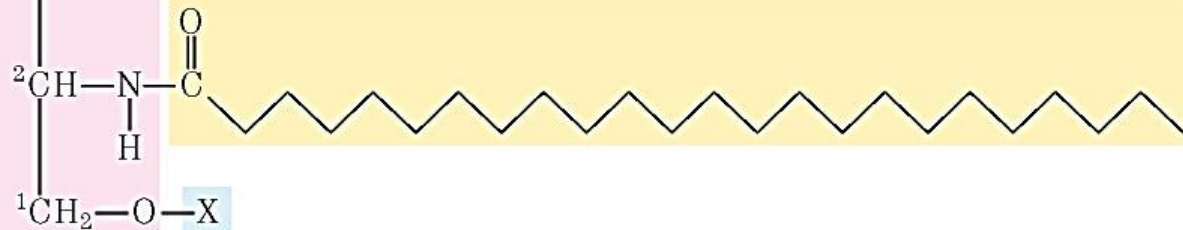
Al posto del glicerolo

Sfingosina

Sfingolipide
(formula
generale)



Acido grasso



Nome dello sfingolipide

Nome di X—O

Formula di X

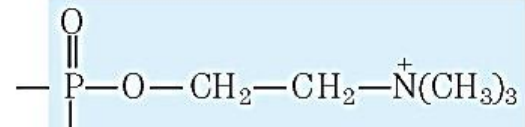
Ceramide

—

— H

Sfingomielina

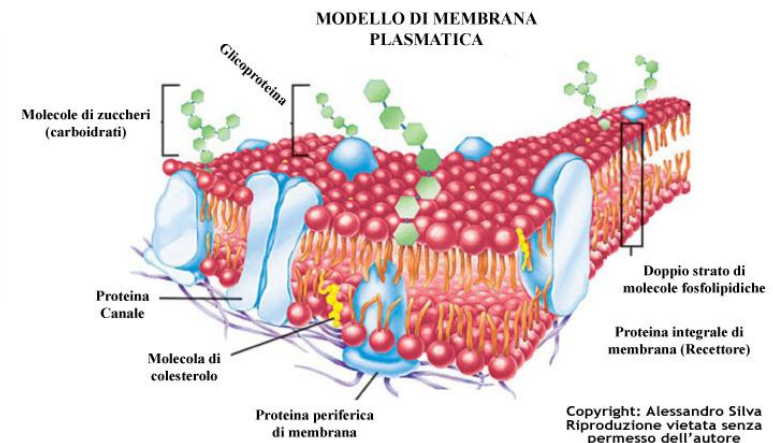
Fosfocolina



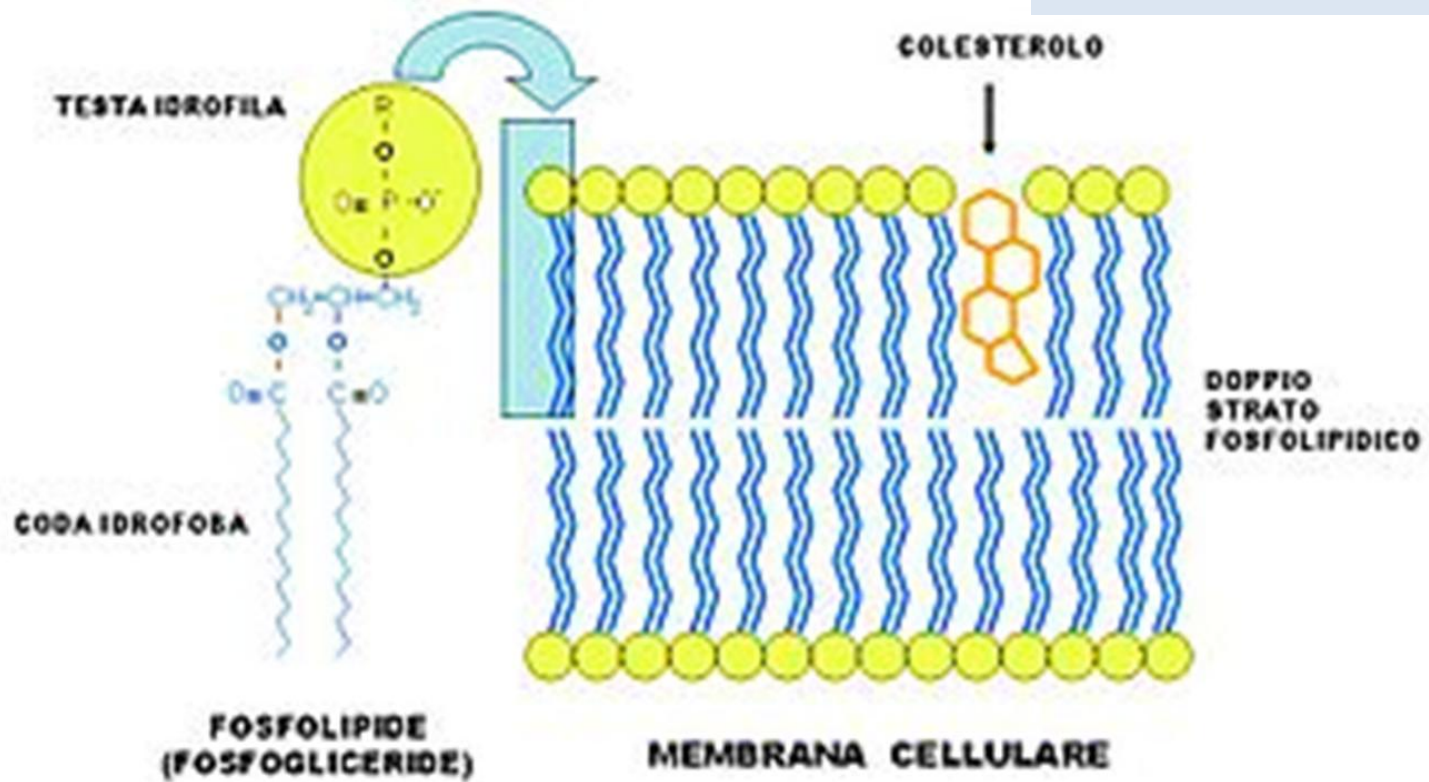
Interesse dei liposomi?

L'interesse dei liposomi è relativo alla loro membrana (costituita da colesterolo e fosfolipidi), la cui struttura, composizione e proporzioni sono **praticamente identiche alla membrana delle cellule dell'ospite** e quindi

- **metabolizzabili per via enzimatica**
- **(pertanto) sicuri dal p.v. immunitario.**

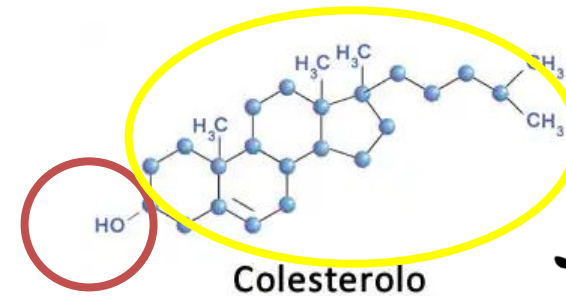


Mimano la membrana cellulare

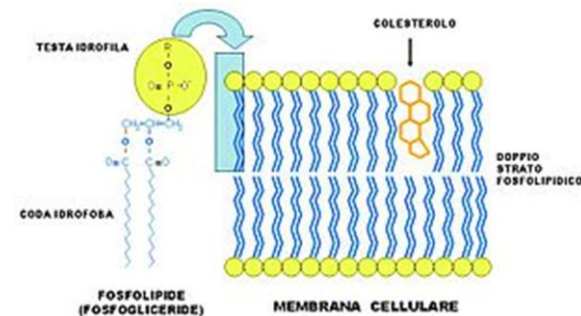


ruolo del colesterolo

il colesterolo ha una struttura anfipatica che gli permette di inserirsi nel doppio strato lipidico con l'**OH** (parte polare) orientato verso la fase acquosa ed il **gruppo steroideo** con la catena alchilica (parte lipofila) adiacente alle catene di acidi grassi dei fosfolipidi.

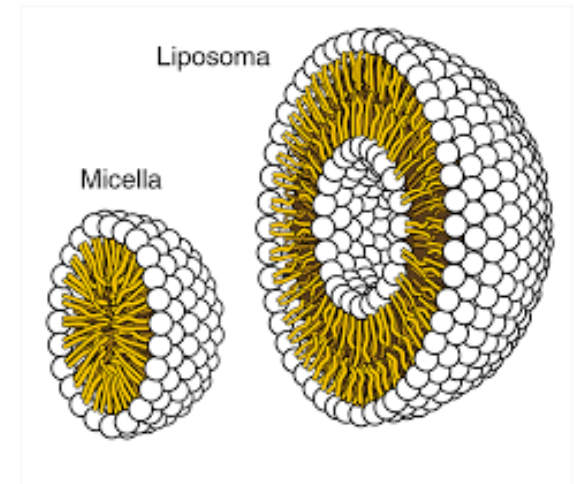


Colesterolo modula la permeabilità del doppio strato e la mobilità dei fosfolipidi



Micelle/liposomi: SIMILI MA DIVERSI

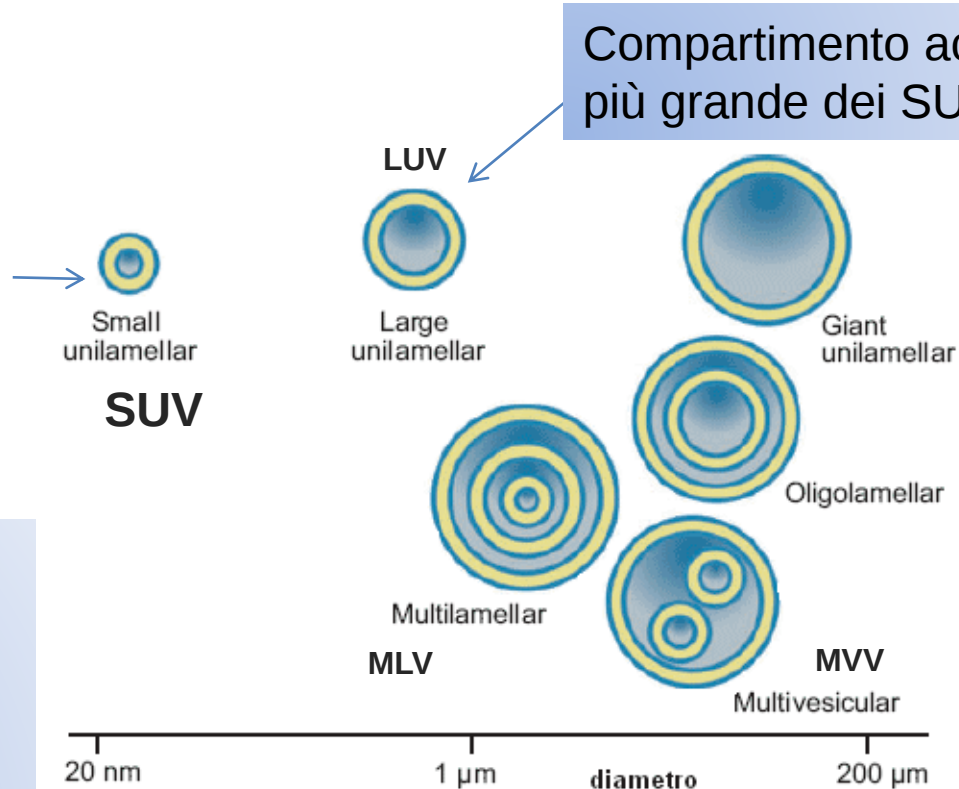
- In certe condizioni di temperatura e rapporto acqua/ lipidi i lipidi si riorganizzano a formare strutture vescicolari a doppio strato.
- Diversamente dalle micelle (che si formano spontaneamente) è necessario fornire energia al sistema x ottenere la formazione del liposoma
- I liposomi, normalmente, contengono un nucleo di soluzione acquosa (le micelle di tensioattivo che si formano in acqua hanno core lipidico)



Diversi tipi di liposomi

I più comuni tra i prodotti approvati per uso clinico
Scarso spazio nel core
Dimensioni omogenee di ordine **nano!**
25-100 NANO

Compartimento acquoso limitato (scarsa capacità di fungere da carrier x API IDROFILI)



- diversa preparazione
- diversa capacità di drug loading
- diverse dimensioni

SUV= small unilamellar vesicles **LUV**= large unilamellar vesicles..

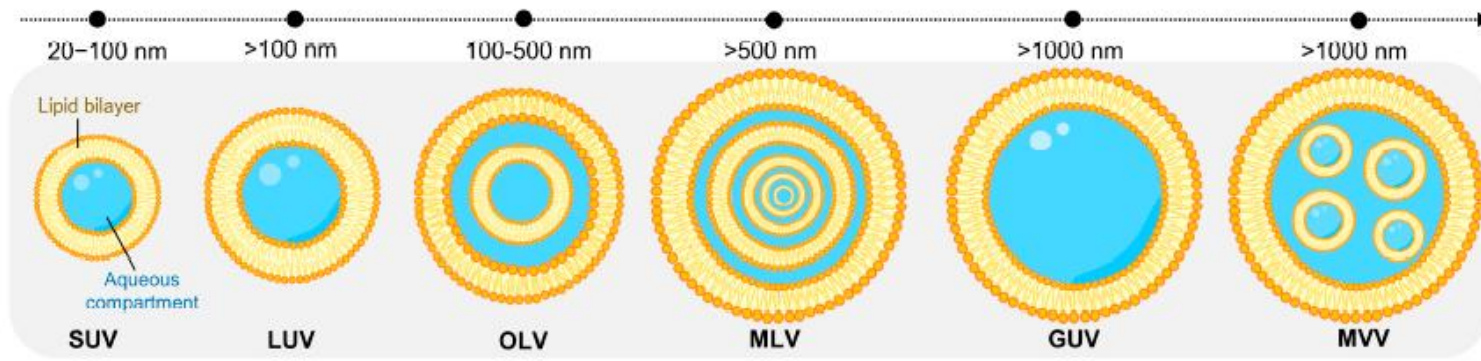
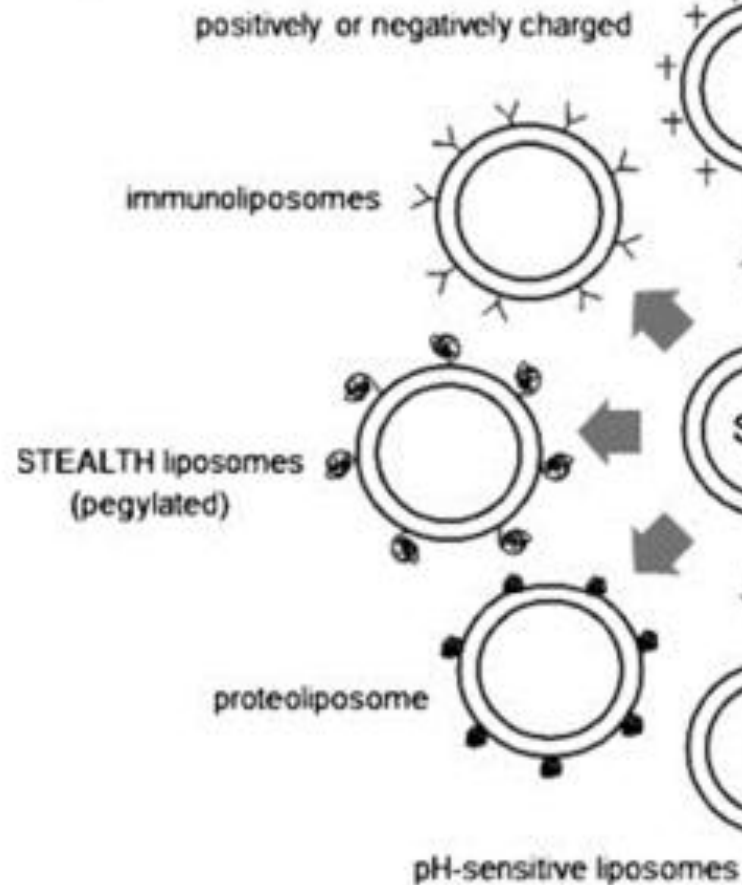


Figure 2. Visual representation of the different classes of liposomes based on size and lamellarity. SUV: small unilamellar vesicle; LUV: large unilamellar vesicle; OLV: oligolamellar vesicle; MLV: multilamellar vesicle; GUV: giant unilamellar vesicle; MVV: multivesicular vesicle.

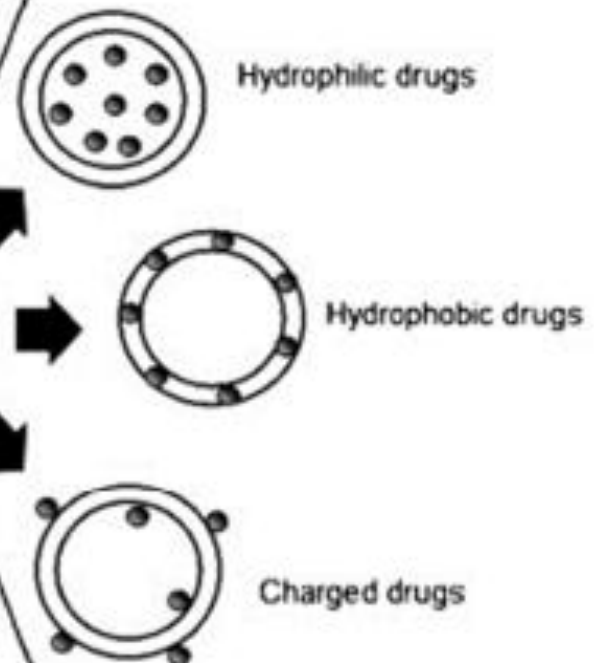
Biomedicines **2023**, *11*, 435

N.B. saranno diversamente influenzati dalla legge di stokes!

Types of liposomes

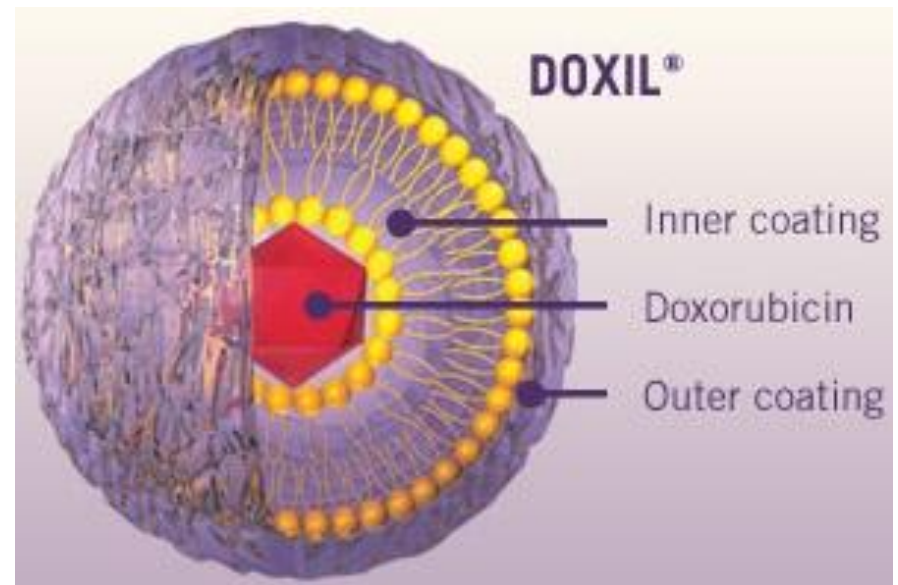
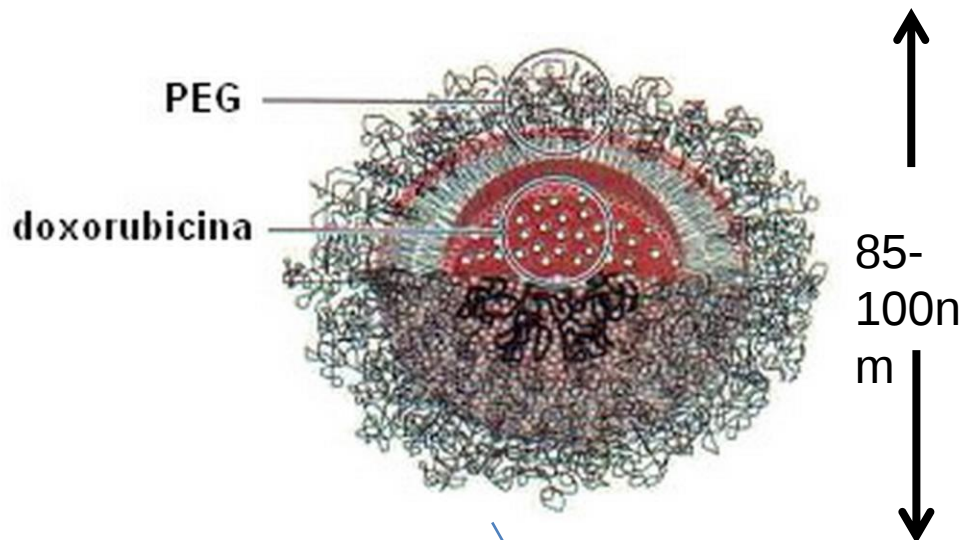


Types of encapsulation



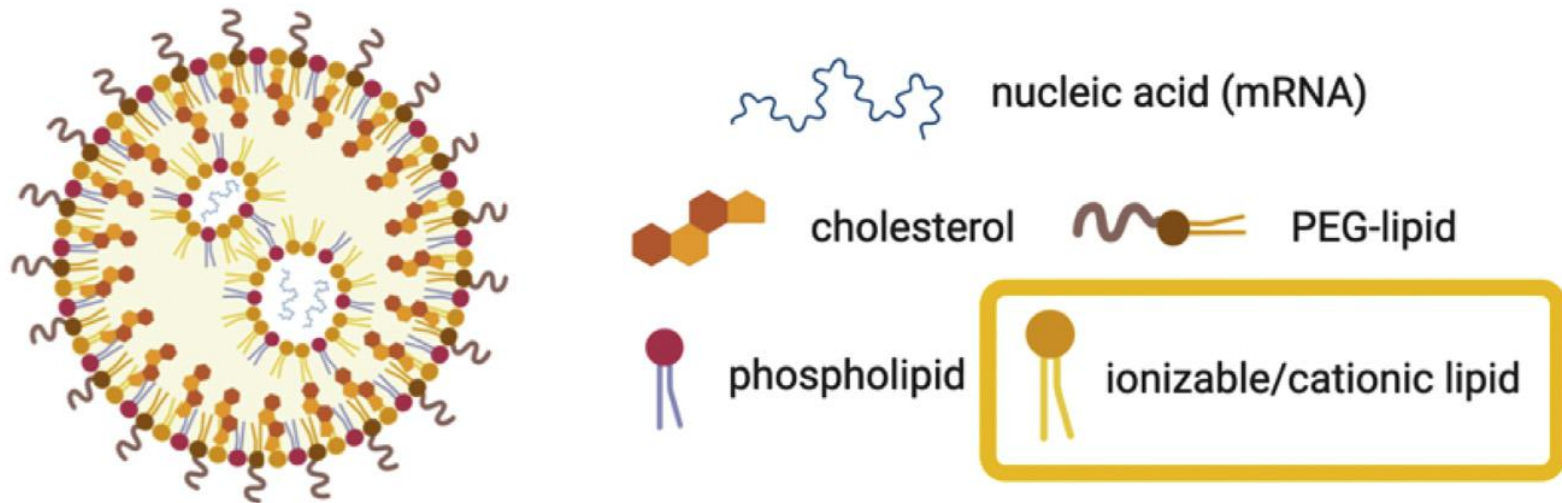
Liposomi PEG-ilati

- Nella terapia del cancro lo più sono liposomi «stealth»-PEGilati con superficie derivatizzata (eventualmente anche con carica superficiale NEG) per prevenire attacco opsonine.
- si gioca poi sulle dimensioni e composizione lipidica per direzionarli in modo passivo dove serve.



influenza anche la stabilità fisica del liposoma!

Nei vaccini Pfizer-Moderna



J. Kim, Y. Eygeris, M. Gupta et al.

Advanced Drug Delivery Reviews 170 (2021) 83–112

Importanza della carica
superficiale per la stabilità!

88,993 documents found

100,263 documents found

106,084 documents found

112,740 documents found

Search within
Article title, Abstract, Keywords

Search documents *
liposomes

2025

2024

2023

2022

2021

2020

2019

Refine results

Limit to Exclude

Open Access

All Open Access

Gold

Hybrid Gold

Bronze

Green

Learn more

Year

2022

2021

(1,591)

Search within results...

Limit to Exclude

Open Access

All Open Access

Gold

Document title

Authors

Article

1 Synergistic effect on nonalcoholic fatty liver disease by aptamer functionalized liposome loading allicin Li, J., Huang, K., Song, Y., ... Li, J., He, X.

Show abstract View at Publisher Related documents

Review Open access

2 Updates and current states on liposomal vehicles for tumor targeting: precision therapy in the spotlight Rahiman, N.

Scopus

207,674

2019

323,833 p

2020

Search within results...

Refine results

Limit to Exclude

Year

2019

2018

2017

2016

(12,514) >

Scopus

2021 350,018 patent results

426,859 patent

2024

402,155 p

2023

Search within results...

Refine results

Limit to Exclude

Year

2023

2022

2021

2020

2019

View more

Patent Office

United States Patent &

Beta

Documents Preprints Patents Secondary documents Research data

Search within Article title, Abstract, Keywords

Search documents * liposomes

+ Add search field

Beta

Documents Preprints Patents Secondary documents Research data

450,527 patents found

Show all information

Patent name	Inventor(s)/applicant(s)
1 Nanoaram partic ナノアラム粒子	
2 In vivo productio	
3 Synthetic receptors 合成受容体	

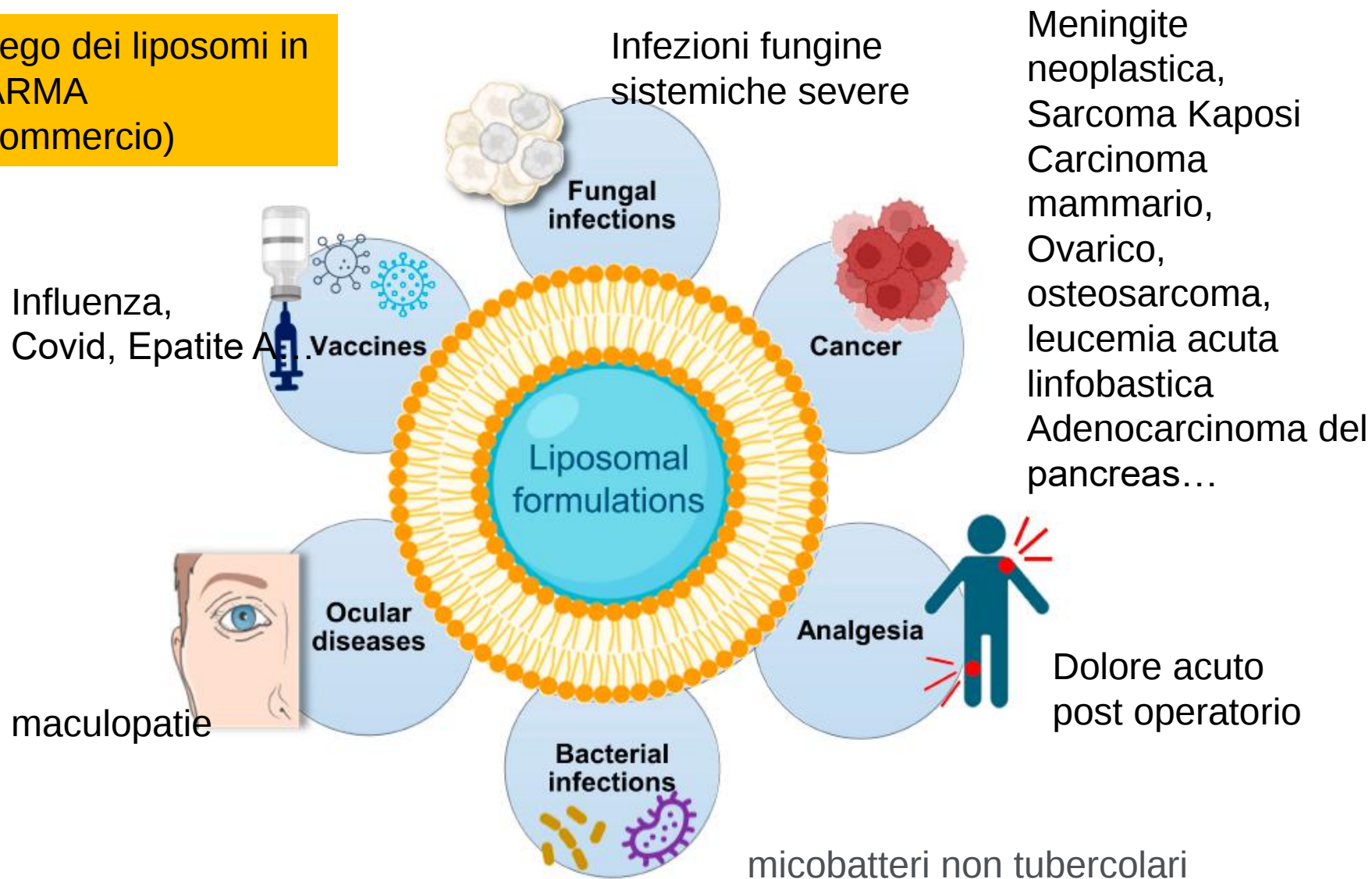
1 Liposome-containing composition for cosmetics | 化粧品用リポ
ソーム含有組成物

金海 俊; 本間 俊之 (富士フ
ルム株式会社)

2 Prevention, suppression, and therapeutic use of FGF5 transcript
variant-2 and its proteins for liver fibrosis | FGF5 の転写体変
異体 - 2 及びそのタンパク質の肝線維症の予防、抑制、及び
治療用途

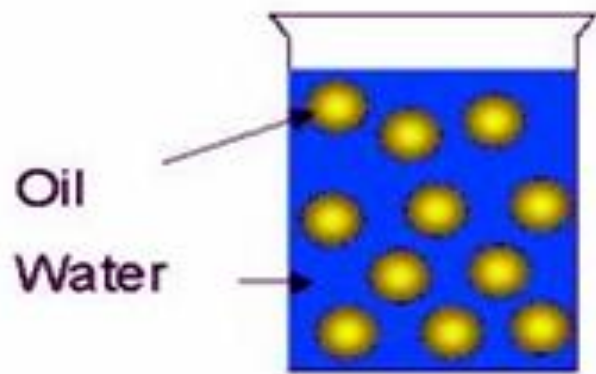
イ、デホ; オ、ピョンチ
ル (ギルメディカルセン
ー (...))

**Impiego dei liposomi in
PHARMA
(in commercio)**

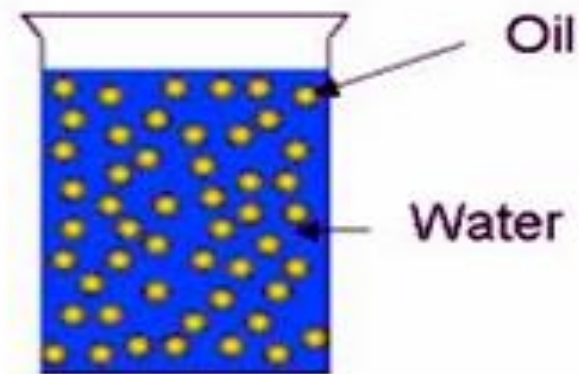


**+ Impiego dei liposomi
IN COSMETICA**

Per ragioni di dimensioni vengono classificate come colloidi di associazione anche le
MICROEMULSIONI

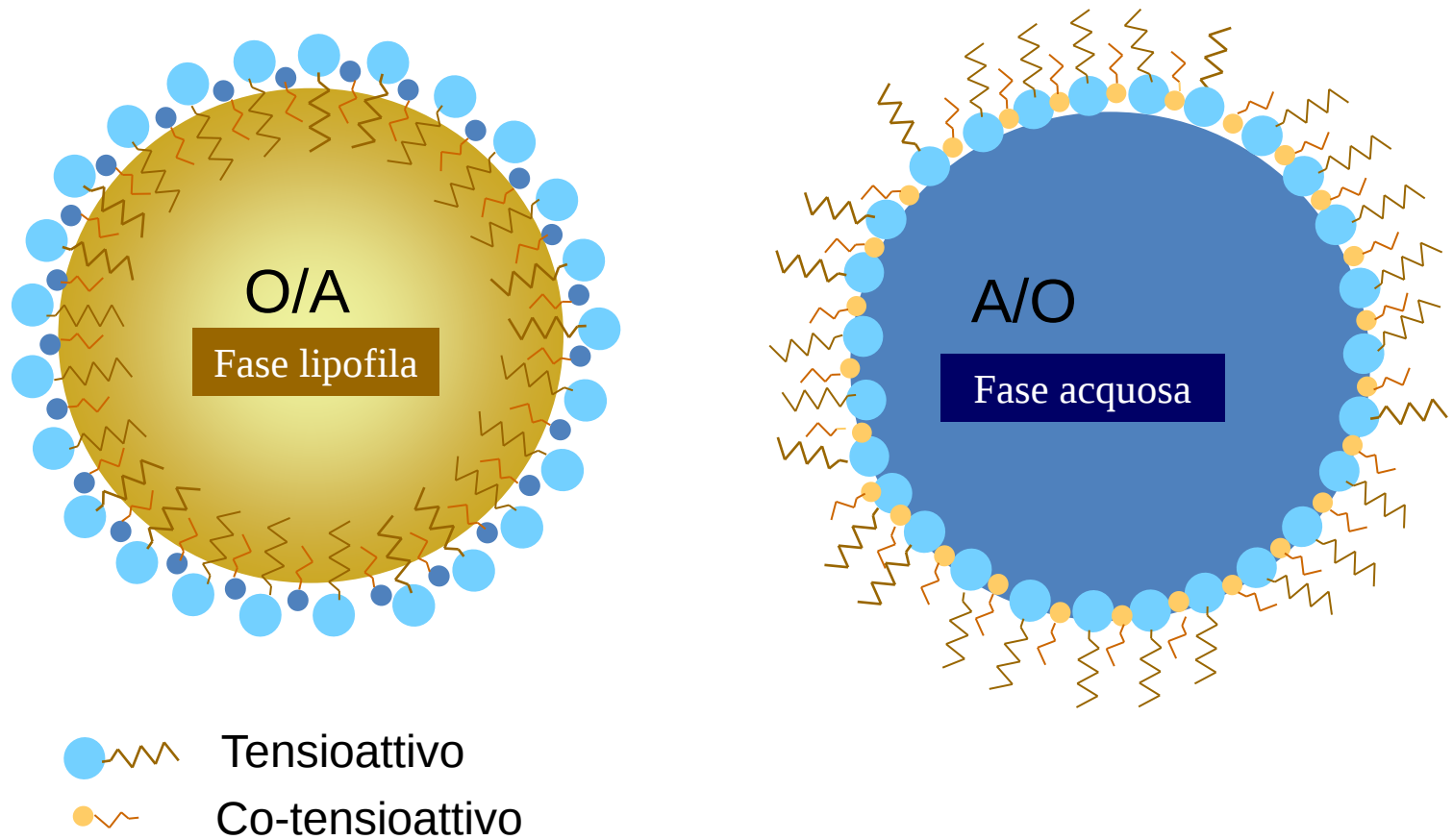


Emulsione
(1000 nm)



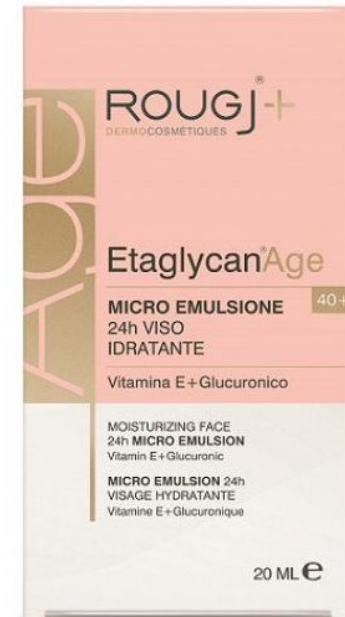
Microemulsione
(10-200 nm)

microemulsioni



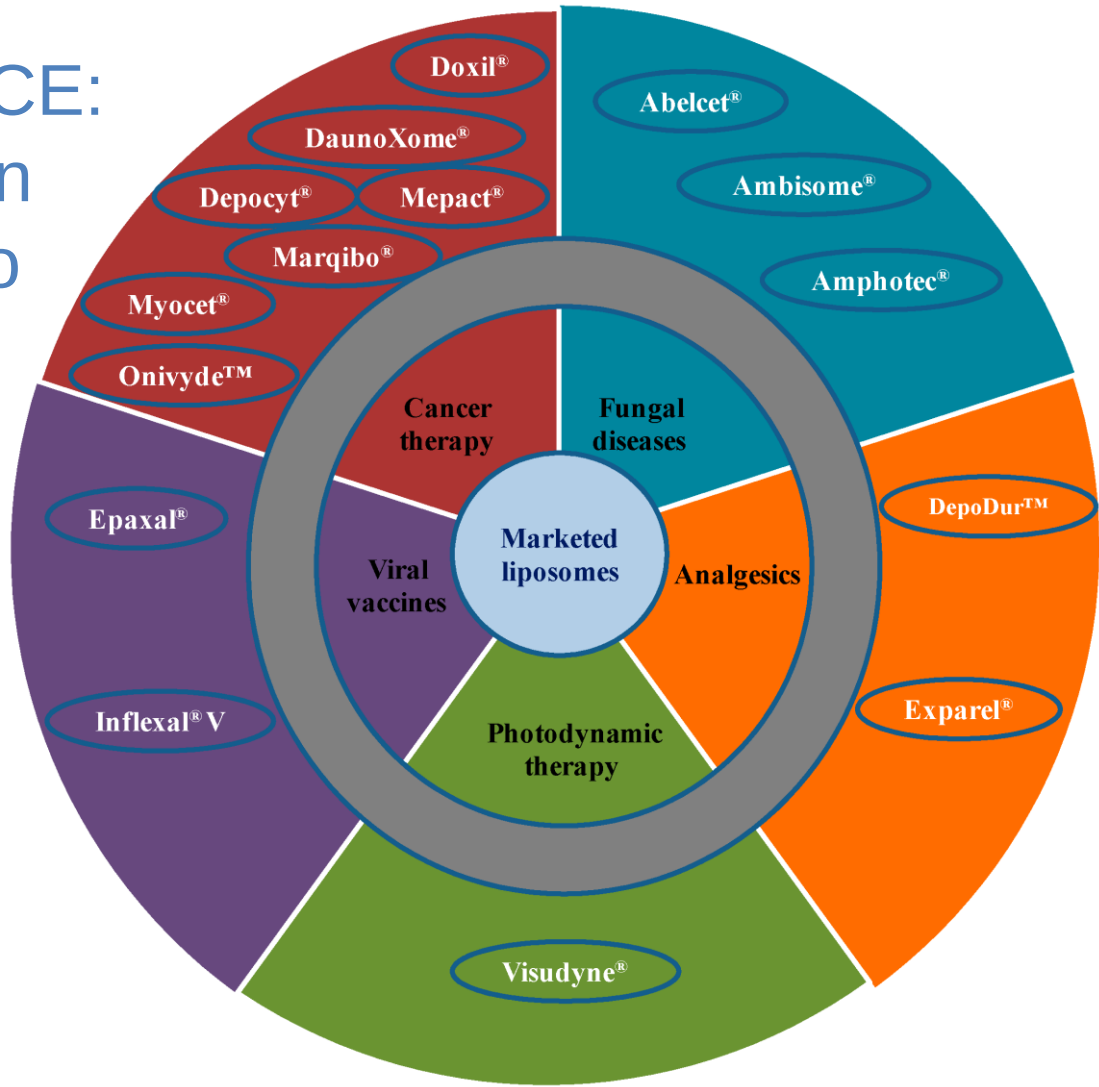
IMPIEGHI dei colloidi di associazione

- drug delivery systems (liposomi, microemulsioni...)
- SOLUBILIZZAZIONE (steroidi o vitamine liposolubili in acqua con polisorbati)
- COSMESI



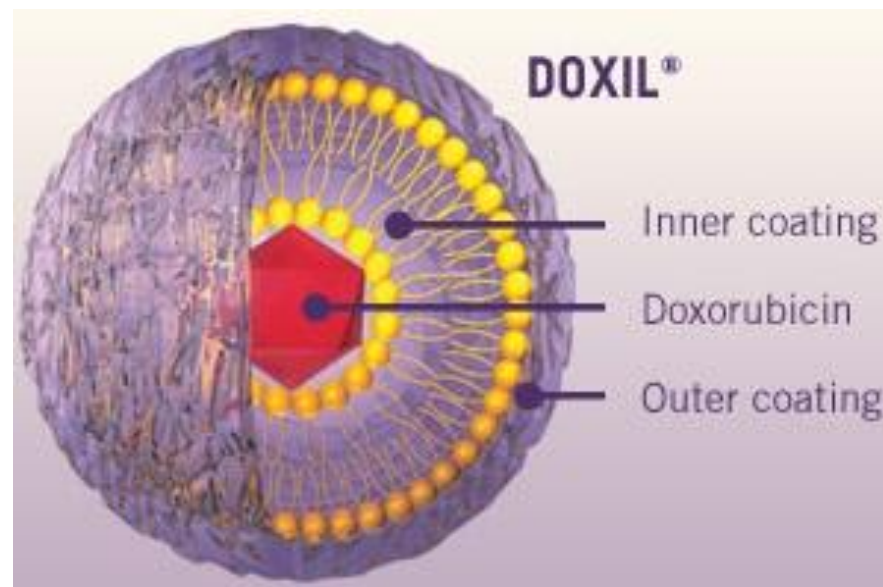
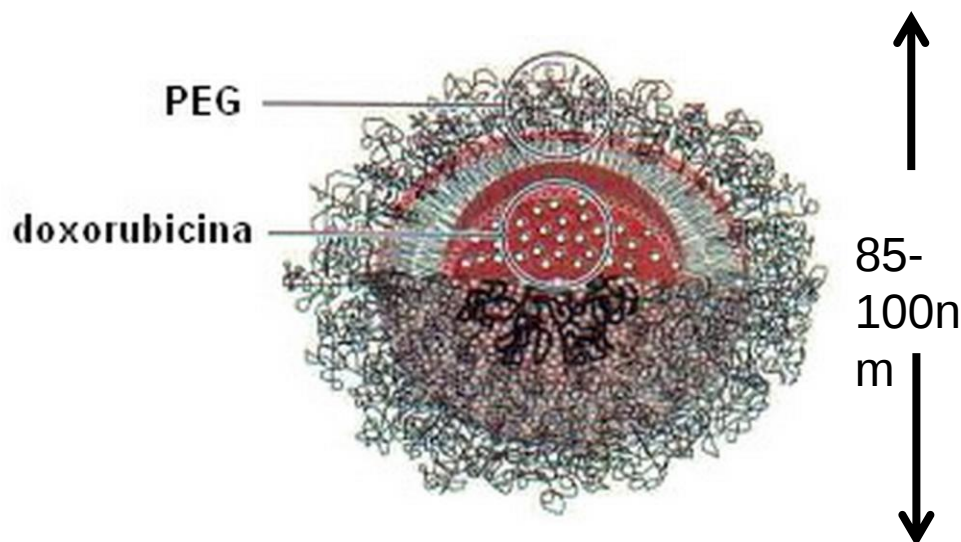
Colloidi Liofili	Colloidi di associazione	Colloidi Liofobi
La fase dispersa consiste generalmente di grosse molecole organiche	La fase dispersa consiste di aggregati (micelle) di piccole molecole (o ioni) organiche	La fase dispersa consiste di particelle inorganiche , come oro o argento
Le molecole di fase dispersa sono solvatate , cioè sono associate con le molecole del mezzo disperdente	La porzione idrofila o lipofila della molecola è solvatata a seconda che il mezzo disperdente è acquoso o non acquoso. La porzione idrofila può essere ionica.	Poca o nessuna interazione (solvatazione) fra particelle e mezzo disperdente.
Le molecole si disperdono spontaneamente a formare la pseudosoluzione colloidale.	Gli aggregati colloidali si formano spontaneamente quando la concentrazione dell'amfifilo supera la CMC. (liposomi non esattamente)	I materiali non si disperdono spontaneamente, per cui per ottenere la dispersione colloidale occorrono speciali procedure.
La viscosità del mezzo disperdente è notevolmente aumentata dalla presenza della fase dispersa. A concentrazioni sufficientemente alte, il sol può diventare gel. La viscosità e la formazione del gel sono legate ad effetti di solvatazione ed alla forma delle molecole, che di solito sono molto asimmetriche.	La viscosità del sistema aumenta con l' aumento della concentrazione dell'agente amfifilo, perchè le micelle aumentano di numero e diventano asimmetriche.	La viscosità del mezzo disperdente è poco influenzata dalla presenza di particelle colloidali liofobe, che tendono ad essere non solvate e simmetriche.
Le dispersioni sono stabili in presenza di elettroliti : Si può avere separazione (salting out) con elevate concentrazioni di elettroliti solubili: Questo effetto è dovuto alla desolvatazione delle molecole liofile	In soluzioni acquose, la CMC è ridotta dall'aggiunta di elettroliti. Si può avere salting out a più alte concentrazioni di sale.	Le dispersioni liofobe sono instabili in presenza di concentrazioni anche basse di elettroliti, a causa della neutralizzazione della carica elettrica superficiale. I colloidi idrofili esplicano un effetto protettivo .

APPENDICE: Liposomi in commercio



CHEMIOTERAPIA DEL CANCRO

- Per lo più sono liposomi «stealth»-PEGilati con superficie derivatizzata (eventualmente anche con carica superficiale NEG) per prevenire attacco opsonine.
- si gioca poi sulle dimensioni e composizione lipidica per direzionarli in modo passivo serve.





Stealth liposomes (ALZA)

DOXIL

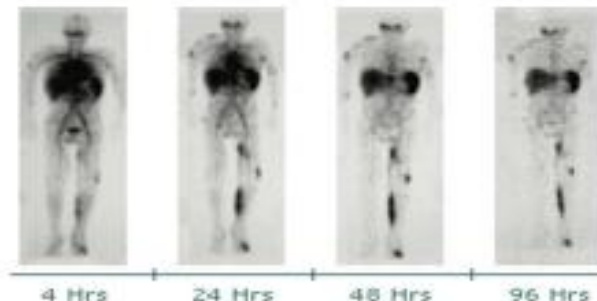
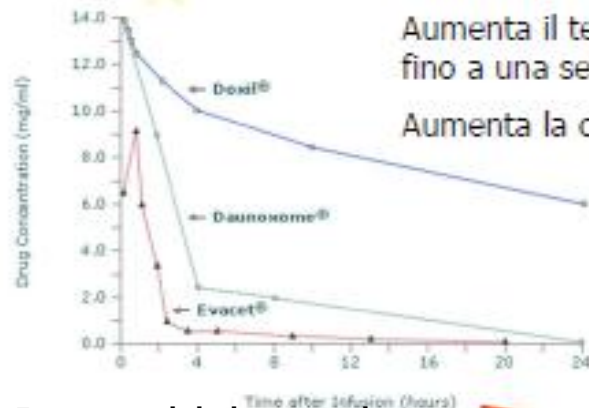
Hanno un rivestimento che consiste di metossipoli(etil)en(glic)ole (mPEG) che:

Aumenta la stabilità del liposoma,

Riduce l'uptake dalle opsonine

Aumenta il tempo di residenza (anche fino a una settimana)

Aumenta la conc. nel sito d'azione



Serial scintigrams of a Kaposi's Sarcoma patient after injection of radioactive STEALTH® liposomes containing ¹¹¹In-DTPA

Accumulo del farmaco sulle lesioni

(anche commercializzato con il nome di Caelix)

per effetto EPR

Rispetto alla Doxorubicina, minore cardiotossicità, lunga permanenza nell'organismo, target ai tumori per effetto EPR

Migliora non l'efficacia ma si riducono gli effetti collaterali (si riesce a non sospendere la terapia per effetti tossici...) terapia più targettata

CHEMIOTERAPIA DEL CANCRO

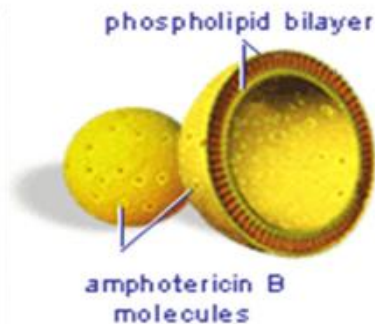
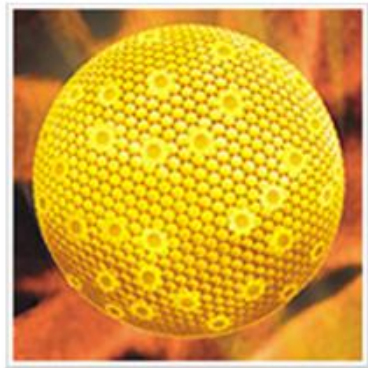
DaunoXome[®]

DaunoXome contiene una soluzione di Daunorubicina (antitumorale) incapsulata nel liposoma



45nm resistente alle opsonine, con colesterolo e lipidi stabili, lunga permanenza nel sangue (come una lenta infusione)

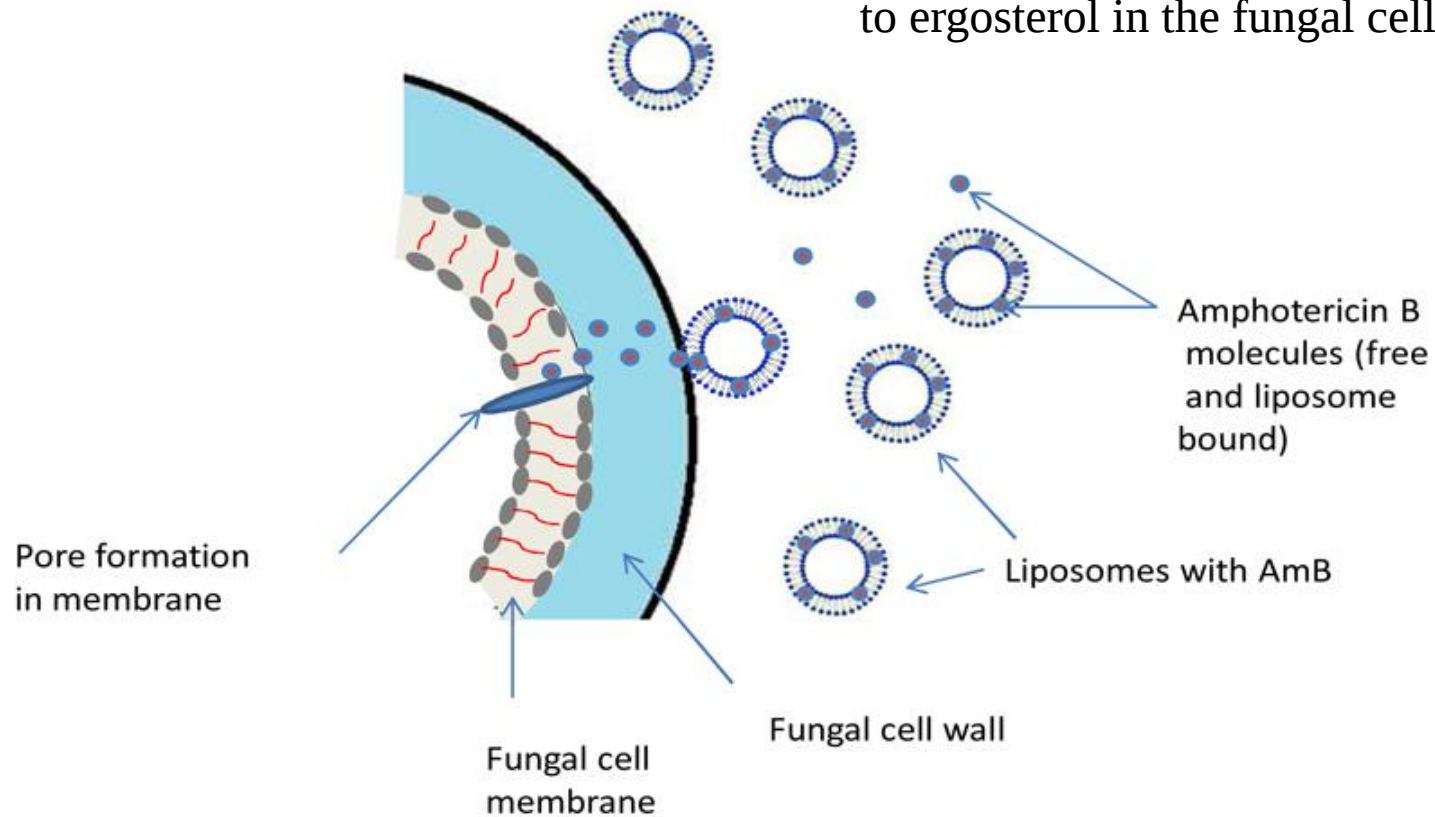
INFEZIONI FUNGINE SISTEMICHE

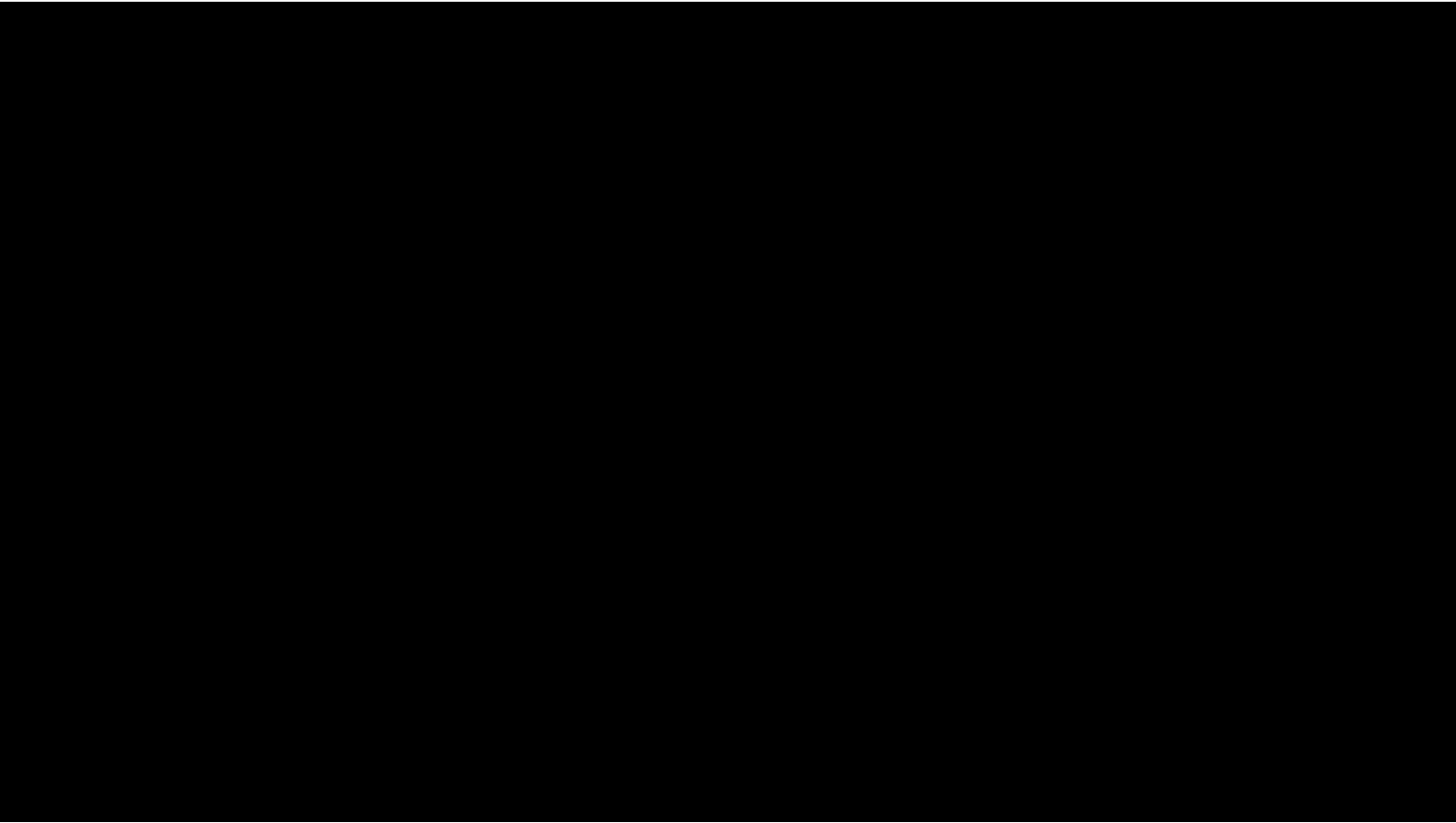


SUV DIAMETRO
CIRCA 80 nm
Per ridurre effetti
collaterali
dell'anfotericina B

Amfotericina si intercala
nel doppio strato,
essendo anfifilica

Amphotericin B binds
to ergosterol in the fungal cell membrane

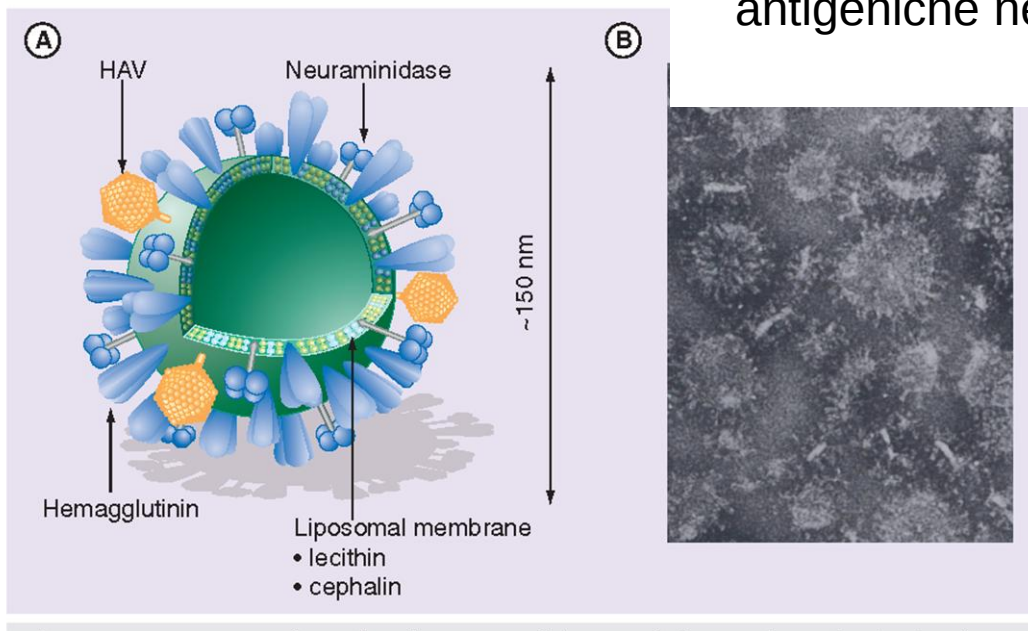




VACCINI

Si sfrutta la naturale tendenza ad essere catturati dai fagociti per targeting a cellule del s

- **Inflexal V**: virus dell'influenza: subunità antigeniche nel doppio strato lipidico
- **Epaxal**: virus epatite A subunità antigeniche nel doppio strato lipidico



VACCINI

Si sfrutta la naturale tendenza ad essere catturati dai fagociti per targeting a cellule del sistema immunitario



il primo vaccino contro la
MALARIA approvato al mondo

Plasmodium falciparum and hepatitis B
vaccine (recombinant, adjuvanted)

Pfizer

Comirnaty contiene m-RNA racchiusa in nanoparticelle lipidiche- liposomi formati da ALC-0315 e ALC-0159 per facilitare l'ingresso nelle cellule.

Gli ingredienti inattivi sono:

((4-idrossibutil)azanedil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)

2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)

1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosfocolina (DSPC)

Colesterolo

Potassio cloruro

Potassio diidrogeno fosfato

Sodio cloruro

Fosfato disodico diidrato

Saccarosio

Acqua per preparazioni iniettabili

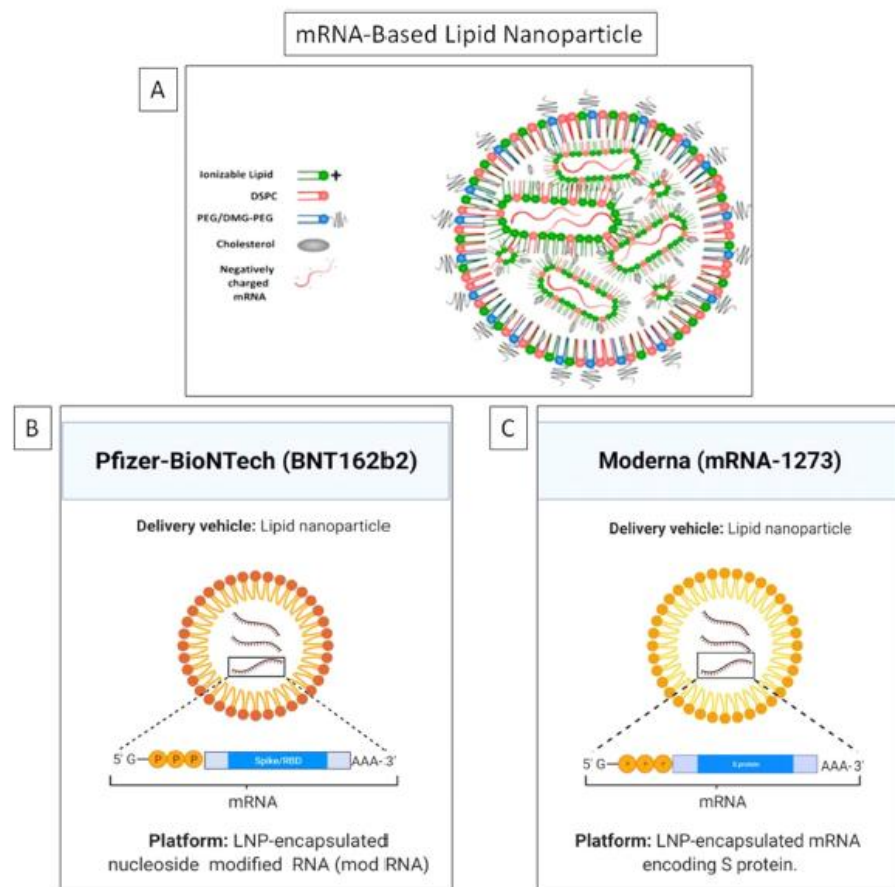


Fig. 1. A) The general structure of lipid nanoparticle (LNP) showing the major components and the unique mRNA cargo of, B) Pfizer-BioNTech, and C) Moderna vaccines. Figure A) Reprinted (adapted) with permission from [53] and is Copyright (2021) of American Chemical Society. Figure B) and C) were created with BioRender.com.

Moderna

Moderna contiene una molecola denominata RNA messaggero racchiuso in piccolissime vescicole (**nanoparticelle lipidiche-liposomi**).

Gli ingredienti inattivi (eccipienti) sono:

Lipide SM-102

Colesterolo

1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosfocolina (DSPC)

1,2-dimiristoil-rac-glicerolo-3-metossipolietilenglicole-2000 (PEG2000 DMG)

Trometamolo

Trometamolo cloridrato

Acido acetico

Sodio acetato triidrato

Saccarosio

Acqua per preparazioni iniettabili

Nei vaccini Pfizer-Moderna

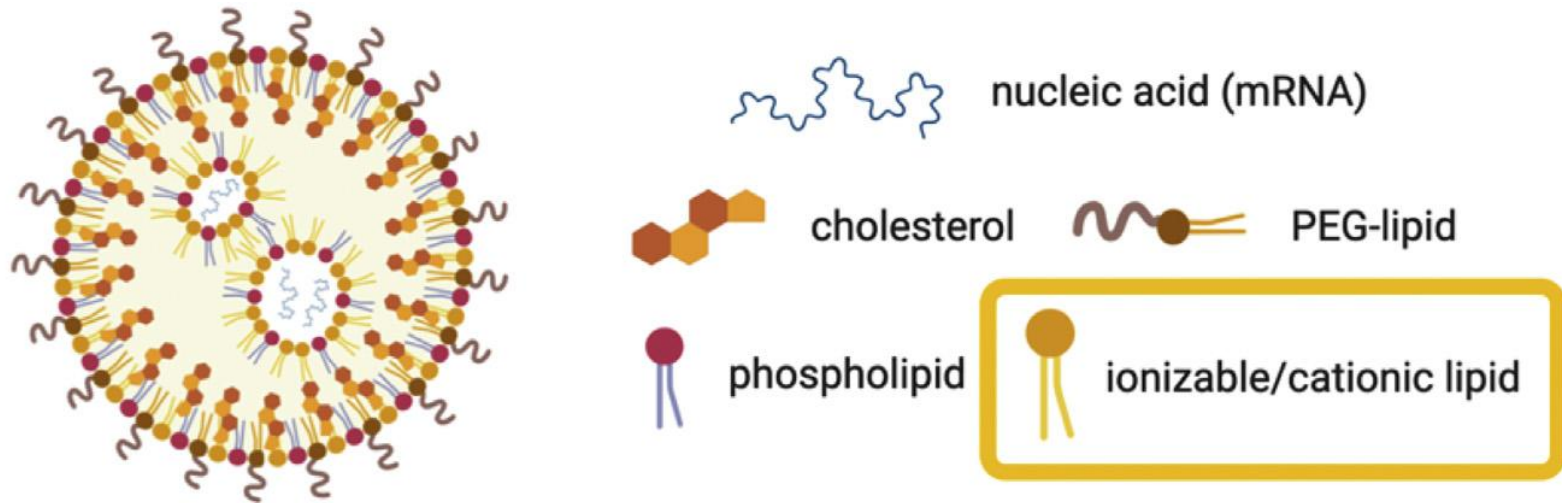
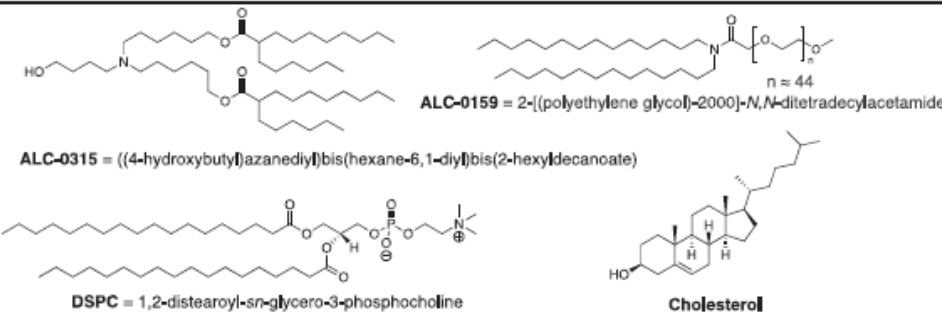
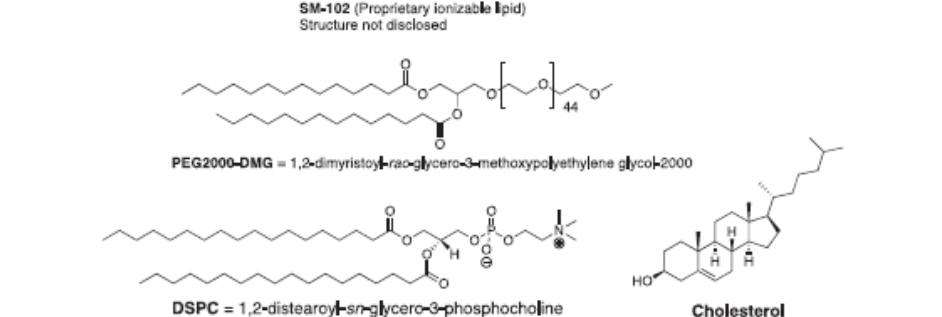


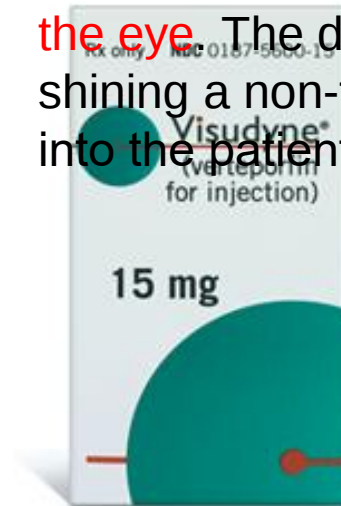
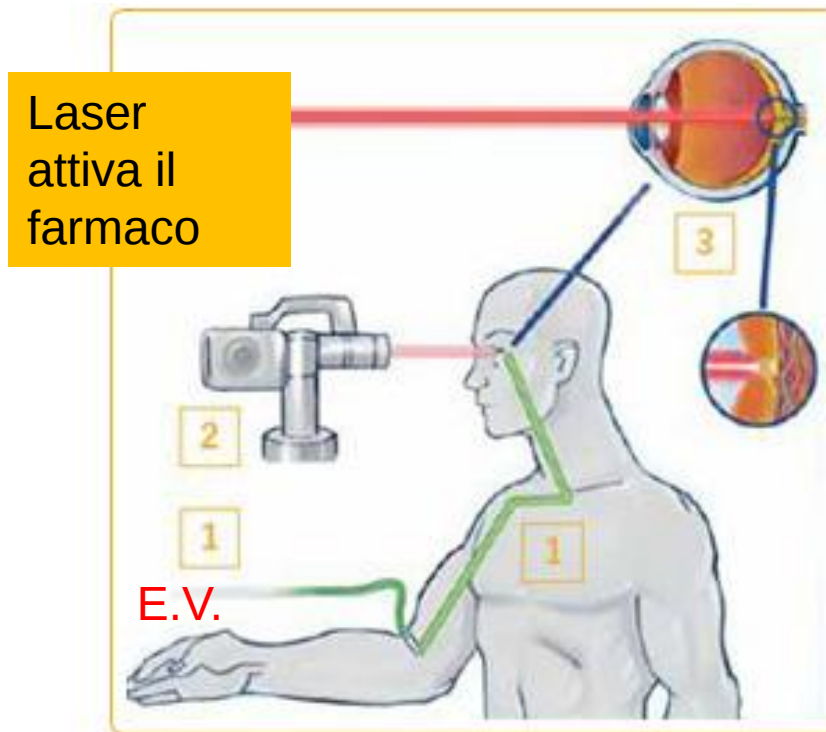
Table 2

Dosing profile, storage requirements, directions, and formulation composition of BNT162b2 and mRNA-1273.

Vaccine (Company)	Dose (dosage volume)	Storage Requirements	Directions for use	Other	Compositions of LNP formulation
BNT162b2 (Pfizer/BioNTech)	30 µg (0.3 mL)	-60°C to -80°C (6 months) protected from light. 2°C to 8°C (5 days) protected from light. - RT (2 hours)	Supplied as a frozen suspension. Must be thawed and diluted with 1.8 mL of sterile preservative free saline solution (0.9%). After dilution, the vaccine needs to be kept at 2°C to 25°C and used within 6 hours.	The vaccine is supplied as a 5-dose vial.	 ALC-0159 = 2-[(polyethylene glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide ALC-0315 = ((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldodecanoate) DSPC = 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine Cholesterol Other ingredients: potassium chloride, monobasic potassium phosphate, sodium chloride, dibasic sodium phosphate dihydrate, and sucrose.
mRNA-1273 (Moderna)	100 µg (0.5 mL)	-15°C to -25°C (6 months) protected from light 2°C to 8°C (30 days) protected from light 8°C to 25°C (12 hours)	Supplied as a frozen suspension. Must be thawed before use. Post-thawing, the vaccine must be kept at 2°C to 25°C and used within 6 hours	The vaccine is supplied as a 10-dose vial.	 SM-102 (Proprietary ionizable lipid) Structure not disclosed PEG2000-DMG = 1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-methoxypolyethylene glycol-2000 DSPC = 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine Cholesterol Other ingredients: tromethamine (Tris), tromethamine HCl, acetic acid, sodium acetate, and sucrose.

Terapia fotodinamica

- Age-related macular degeneration (AMD) is a disease, a light-sensitive drug, is injected intravenously into the patient's arm. As the drug flows naturally through the body's vascular system, **it will pass into the abnormal blood vessels in the macula at the back of the eye**. The drug is then activated by shining a non-thermal or "cold" laser into the patient's eye.



Si attiva il pigmento ad **emettere dei radicali liberi tossici**; questi distruggono le cellule endoteliali vascolari dei vasi neoformati senza danneggiare la

Somministrazione topica oftalmica



stabilizza lo strato lipidico del film lacrimale, regola e corregge la lubrificazione della superficie oculare.



Fidia Farmaceutici S.p.A., Abano Terme, Italy

LIPOSOMI A RILASCIO PROLUNGATO TERAPIA ANTIDOLORIFICA



Multivesicular

Depodur®
(morphine sulfate 10mg/ml Suspension for Injection)

Progress in post-operative pain management

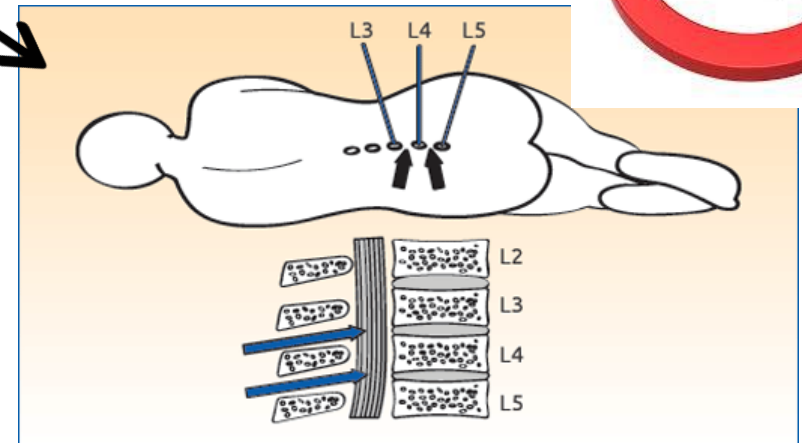
MORFINA
SOLFATO
EPIDURALE

LIPOSOMI MULTIVESCICOLARI

per il rilascio prolungato di
antidolorofici (oppiacei, MORFINA e
non: BUPIVACAINA) nel dolore post
operatorio
(tramite iniezione epidurale, ma non
solo)

BUPIVACAINA I.V.
EXPAREL®
(bupivacaine liposome injectable suspension)

OPIOID FREE



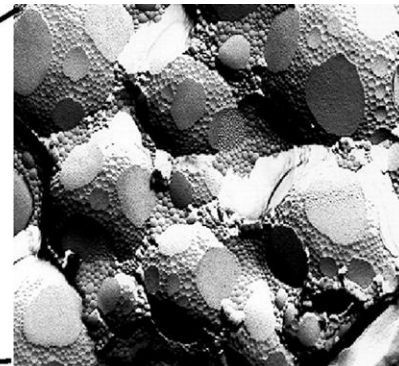
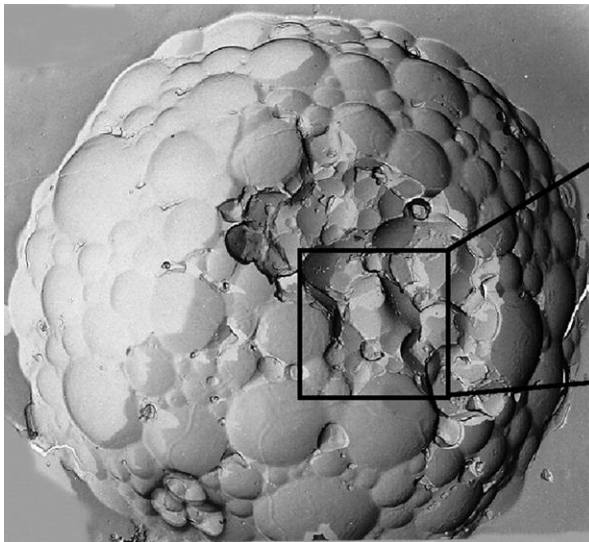
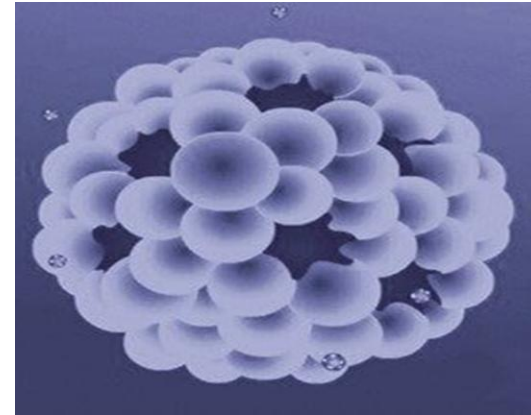
La carica netta del liposoma serve ad

1. evitare la fusione di più liposomi insieme
2. Aumentare durata dei liposomi (Una carica negativa superficiale riduce l'interazione dei liposomi con le proteine plasmatiche che di solito recano una carica negativa)

Ad es. + Fosfato dicetilico (cariche negative)

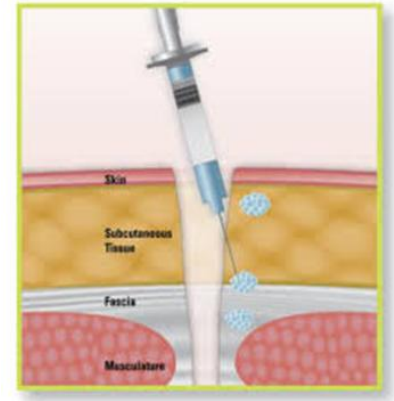


Multivesicular

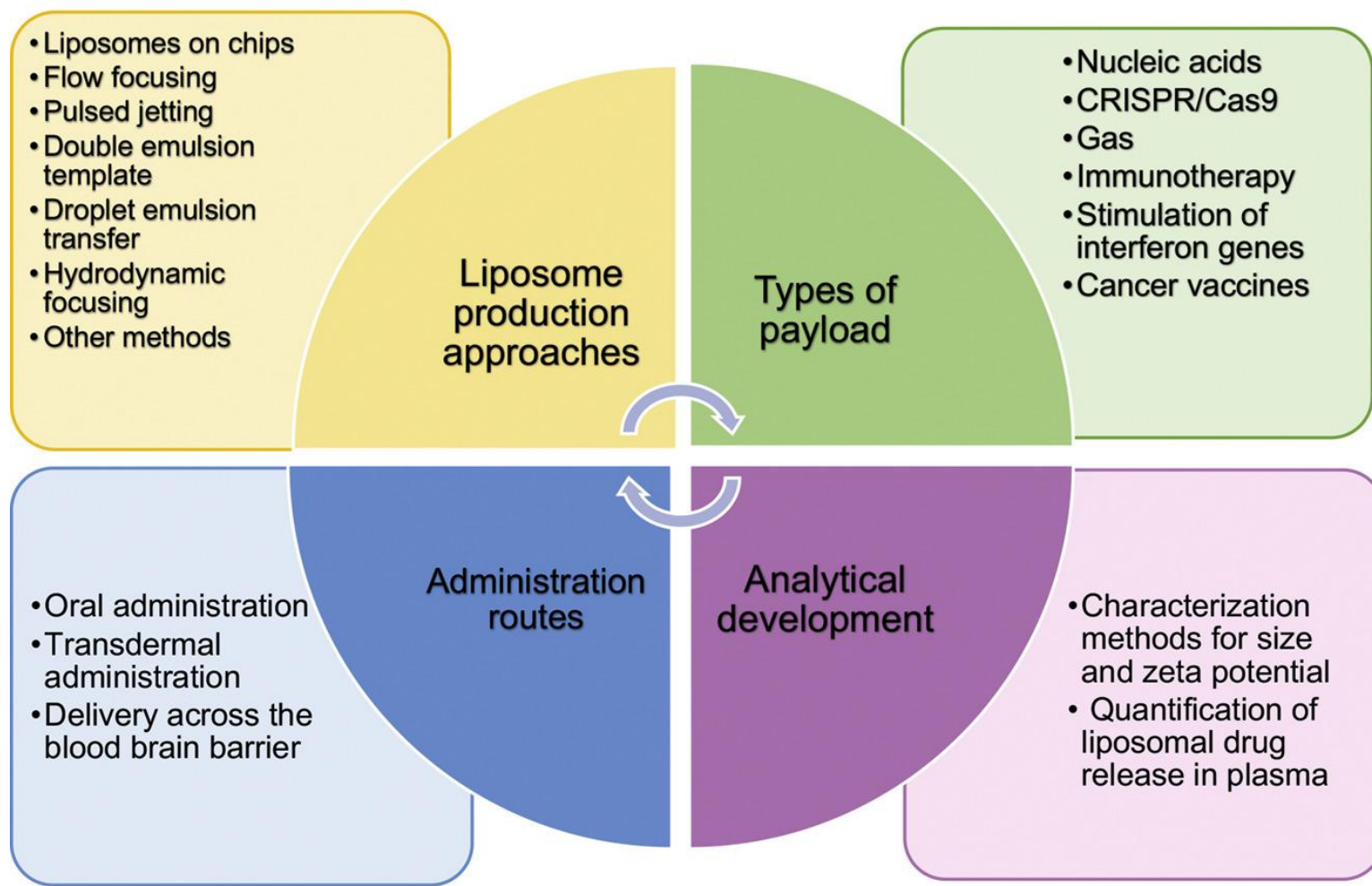


VIE DI SOMMINISTRAZIONE DEI LIPOSOMI:

- per lo più via parenterale (e.v., i.m., epidurale, spinale...)
- Via polmonare
- via topica (ad es. oftalmica, ma anche cutanea)
- Impiegati anche IN COSMESI
- Altre vie di somministrazione non ancora in commercio



Recent advancements in liposome technology



vantaggi

- I liposomi sono biologicamente inerti non immunogeni e completamente biodegradabili
- Versatili (sia per farmaci lipo- che idrofili)
- come una microcapsula creano microambiente protettivo (da enzimi e pH) e/o riducono gli effetti collaterali del p.a.
- Possibilità di *targeting passivo* (sfruttando la naturale tendenza delle cellule del Kupfer e macrofagi del RES a fagocitare i liposomi)
- Possibilità di rilascio prolungato (con *stealth liposomes* o *MVV*)
- Attualmente producibili su ampia scala
- In cosmetica (ceramidi): apportano lipidi e antiossidanti

svantaggi

I liposomi presentano diversi svantaggi come vettori per il rilascio di farmaci in quanto sono soggetti

1. da un lato **all'instabilità fisica** (tendenza all'aggregazione),
2. dall'altro **all'instabilità chimica** (tendenza all'idrolisi e degradazione ossidativa): perciò bisogna conservarli a pH 4.5-6.5 e devono essere conservati e manipolati in atmosfera di azoto, oppure LIOFILIZZATI (e ricostituiti da un tecnico).
3. Sono particolarmente **costosi**.
4. *In vivo*: sono soggetti ad opsonizzazione...

idrolisi:

trigliceridi



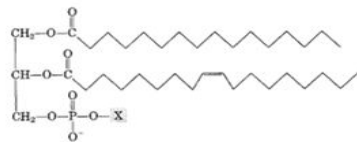
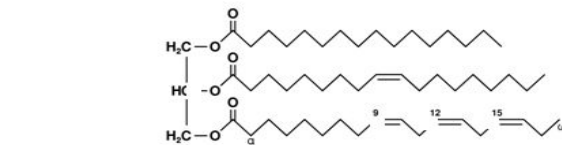
Perossidazione lipidica: substrati

Acidi grassi

Trigliceridi

Fosfolipidi,

Sfingolipidi



Esteri del colesterolo

Colesterolo

