



ISSN 2241-3081

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ PHARMAKEFTIKI

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΜΕ ΘΕΜΑΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
A QUARTERLY EDITION ON PHARMACEUTICAL SCIENCES' TOPICS

ΤΟΜΟΣ **25** | ΤΕΥΧΟΣ **III**
VOLUME NUMBER
ΙΟΥΛΙΟΣ - ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ **2013**
JULY - SEPTEMBER



Galenica



Αδιάκοπη Αναζήτηση της Ίασης



 **Galenica α.ε.**

ΑΘΗΝΑ: Ελευθερίας 4, 145 64 Κηφισιά • Τηλ.: 210 5281700, Fax: 210 5245939 • ΘΕΣΣ/ΚΗ: Κουντουριώτρου & Φασιανού 2 • Τηλ.: 2310 542685 • <http://www.galenica.gr>

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ

Τριμηνιαία έκδοση με θέματα
Φαρμακευτικών Επιστημών

Τόμος 25, Τεύχος III, Ιούλιος - Σεπτέμβριος 2013

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ:

A. Τσαντίλη

*Καθηγήτρια, Πανεπιστήμιο Αθηνών
tsantili@pharm.uoa.gr*

ΑΡΧΙΣΥΝΤΑΚΤΗΣ:

Γ. Α. Καρίκας

*Καθηγητής, Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Αθηνών
karikasg@teiath.gr*

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κ. Δεμετζος,

Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Β. Δημόπουλος,

Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

N. Κόλμαν, Galenica SA

Χ. Κοντογιώργης,

PhD, Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Π. Κουρουνάκης,

Ομοτ. Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Π. Μαχαίρας,

Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Σ. Νικολαρόπουλος,

Αναπλ. Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Πατρών

Γ. Πάιρας,

Επίκ. Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Πατρών

Ε. Παντερή,

Αναπλ. Καθηγήτρια Πανεπιστήμιο Αθηνών

Δ. Ρέκκας,

Αναπλ. Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Αθηνών

e-mail ΓΙΑ ΥΠΟΒΟΛΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ:

tsantili@pharm.uoa.gr

karikasg@teiath.gr

Για την ηλεκτρονική έκδοση της «Φαρμακευτικής»
και οδηγίες προς συγγραφείς επισκεφτείτε την διεύθυνση
www.hsmc.gr

Τα άρθρα που δημοσιεύονται
στην “Φαρμακευτική” καταχωρούνται
στα Chemical Abstracts, EMBASE και
Scopus.

PHARMAKEFTIKI

A quarterly edition
on Pharmaceutical Sciences' topics

Volume 25, Issue III, July - September 2013

EDITOR:

A. Tsantili

*Professor, University of Athens
tsantili@pharm.uoa.gr*

CO EDITOR:

G.A. Karikas

*Professor, Technological Educational Institute of Athens
karikasg@teiath.gr*

EDITORIAL BOARD

C. Demetzos,

Professor, University of Athens

V.J. Demopoulos,

Professor, University of Thessaloniki

N. Kolman, Galenica SA

Ch. Kontogiorgis,

PhD, University of Thessaloniki

P. Kourounakis,

Emeritus Professor, University of Thessaloniki

P. Macheras,

Professor, University of Athens

S. Nikolaropoulos,

Associate Professor, University of Patras

G. Pairas,

Assistant Professor, University of Patras

I. Panderi,

Associate Professor, University of Athens

D. Rekkas,

Associate Professor, University of Athens

e-mail FOR MANUSCRIPT SUBMISSION:

tsantili@pharm.uoa.gr

karikasg@teiath.gr

For “Pharmakeftiki” electronic edition
and instructions to authors please visit
www.hsmc.gr

Articles published
in “Pharmakeftiki” are indexed
in Chemical Abstracts, EMBASE and Scopus.

ΑΠΟ ΤΗ ΣΥΝΤΑΞΗ..... 79

11ο Μεσογειακό Συνέδριο
Θερμικής Ανάλυσης
(MEDICTA 2013) 80

MEDICTA 2013

Η Ιστορία της Ελληνικής Εταιρείας
Θερμικής Ανάλυσης και Θερμιδομετρίας
Γεωργία Μαργωμένου - Λεωνιδπούλου 81-82

ΑΡΘΡΟ ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗΣ

Ισοθερμική Θερμιδομετρία Τιτλοδότησης:
Από τα Βιομόρια στους Μικροοργανισμούς
Δημήτριος Φέσσας 83-86

ΑΡΘΡΟ ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗΣ

Εφαρμογές της Θερμικής Ανάλυσης
στη Χημεία Συναρμογής
Μαρία Λάλια - Καντούρη 87-93

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η Θερμοτροπική Συμπεριφορά Χιμαιρικών
Λιποσωμάτων ως η Μηχανιστική Εξήγηση
της Αποδέσμευσης φαρμακομορίων.
*Νατάσσα Πίππα,
Στέργιος Πίσπας,
Κωνσταντίνος Γαρδίκης,
Κώστας Δεμέτζος* 94-99

EDITORIAL..... 79

11th Mediterranean Congress
on Thermal Analysis and Calorimetry
(MEDICTA 2013) 80

MEDICTA 2013

The History of the Hellenic Society
of Thermal Analysis and Calorimetry
Georgia Margomenou-Leonidopoulou 81-82

REVIEW ARTICLE

Isothermal Titration Calorimetry:
From Biomolecules to Microorganisms
Dimitrios Fessas 83-86

REVIEW ARTICLE

Application of Thermal Analysis
in Coordination Chemistry
Maria Lalia-Kantouri 87-93

RESEARCH ARTICLE

The thermotropic behavior of chimeric
liposomes as the mechanistic explanation
of drug release
*Natassa Pippa,
Stergios Pispas,
Konstantinos Gardikis,
Costas Demetzos* 94-99

ΝΕΑ-ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ

Διαγωνισμός Καινοτομίας και
Επιχειρηματικότητας στην Υγεία
«ΣΦΕΕ Innovation Project» 100-103

Νέα Φαρμακευτικών Συλλόγων..... 104-106

Γραφείο Διοίκησης Ελληνικής Εταιρείας Φαρμακοχημείας
ΖΙΤΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑΚΕΣ
ΚΑΙ ΤΟΥΡΙΣΤΙΚΕΣ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΙΣ ΑΕ
1ο χλμ Παιανίας - Μαρκοπούλου
19002, Παιανία, Ελλάδα
Τηλ: +30 211 100 1770-71
E-mail: info@zita-congress.gr

Hellenic Society of Medicinal Chemistry Management Office
ΖΙΤΑ CONGRESS SA
1st klm Peanias-Markopoulou
19002, Peania, Greece
Tel: +30 211 100 1770-71
Email: info@zita-congress.gr

Αγαπητοί αναγνώστες

Με αφορμή το επιτυχημένο

11^ο ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
ΘΕΡΜΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΚΑΙ
ΘΕΡΜΙΔΟΜΕΤΡΙΑΣ (MEDICTA 2013)

που πραγματοποιήθηκε στην Αθήνα 12-15 Ιουνίου 2013 με ευθύνη της Ελληνικής Εταιρείας Θερμικής Ανάλυσης (ΕΕΘΑ) η Συντακτική Επιτροπή της “Φαρμακευτικής” αποφάσισε να αφιερώσει το παρόν τεύχος σε εφαρμογές της Θερμικής Ανάλυσης στις Φαρμακευτικές Επιστήμες. Στόχος είναι να έλθει σε επαφή με το αντικείμενο της Θερμικής Ανάλυσης το ευρύτερο επιστημονικό κοινό που ασχολείται με τη φαρμακευτική έρευνα, δεδομένου ότι η θερμική συμπεριφορά των φαρμάκων σχετίζεται με όλα τα στάδια της ανάπτυξης, παραγωγής, διανομής, αποθήκευσης, μέχρι να φθάσουν ασφαλή και αποτελεσματικά στον ασθενή. Η ελληνική επιστημονική κοινότητα έχει διαδραματίσει και συνεχίζει να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της έρευνας που σχετίζεται με τη Θερμική Ανάλυση και στη διάχυση των αποτελεσμάτων της. Η διοργάνωση των συνεδρίων MEDICTA συμβάλει προς αυτήν την κατεύθυνση. Τις προσπάθειες αυτές θελήσαμε να ενισχύσουμε και μέσω της “Φαρμακευτικής” με τη φιλοξενία στο παρόν τεύχος άρθρων που παρουσιάστηκαν στα πλαίσια του πρόσφατου συνεδρίου MEDICTA 2013.

Dear Readers

After the successful

11th MEDITERRANEAN CONGRESS
ON THERMAL ANALYSIS AND
CALORIMETRY (MEDICTA 2013)

held in Athens, June 12-15, 2013 the Editorial Board of Pharmakeftiki decided to dedicate the present issue to the applications of Thermal Analysis to Pharmaceutical Sciences. Our aim was to make the field of Thermal Analysis more familiar to the scientific community that is involved in pharmaceutical research since the thermal behavior of drugs is related to all stages of the discovery and development of new medicines as well as to their safety and storage. The Greek scientific community has significantly contributed and continues to contribute to the development of Thermal Analysis and to the dissemination of its results. The organization of the MEDICTA series of Conferences adds up to this direction. It is our pleasure to support such efforts through the journal “Pharmakeftiki” by hosting in the present issue articles that were presented in the frame of the recent MEDICTA 2013 Conference.

11^ο ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΘΕΡΜΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΚΑΙ ΘΕΡΜΙΔΟΜΕΤΡΙΑΣ (MEDICTA 2013)

Στις 12 έως 15 Ιουνίου του 2013, πραγματοποιήθηκε στην Αθήνα στο Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών (Ε.Ι.Ε) το 11ο Συνέδριο MEDICTA 2013. Την ευθύνη της οργάνωσης του Συνεδρίου, είχε η Ελληνική Εταιρεία Θερμικής Ανάλυσης (ΕΕΘΑ), με πρόεδρο της Οργανωτικής Επιτροπής τον Καθηγητή του Πανεπιστημίου Αθηνών κύριο Κωνσταντίνο Ν. Δεμέτζο.

Τα συνέδρια με τον διακριτικό τίτλο MEDICTA 2013, αποτελούν Ευρωπαϊκό θεσμό ο οποίος αφορά στην συνάντηση επιστημόνων από διαφορετικά επιστημονικά πεδία με κοινό όμως επιστημονικό ενδιαφέρον το οποίο αφορά στην Θερμική συμπεριφορά των υλικών.

Στο συνέδριο συμμετείχαν περισσότεροι από 120 επιστήμονες από διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες και όχι μόνο, ενώ ιδιαίτερα αισθητή ήταν η παρουσία των φοιτητών, μεταπτυχιακών αλλά και προπτυχιακών.

Η άρτια οργάνωση, το υψηλό επιστημονικό επίπεδο των ανακοινώσεων και των εισηγήσεων από σημαντικούς Έλληνες και ξένους επιστήμονες οι πολύ ενδιαφέρουσες αναρτημένες ανακοινώσεις (posters) συνέβαλαν στην μεγάλη επιτυχία του συνεδρίου. Οι εισηγήσεις στους τομείς των υλικών όπως πλαστικά, προϊόντα βιομηχανίας πετρελαίων, φάρμακα, καλλυντικά κ.α ήταν εξαιρετικές και συγκέντρωσαν το ενδιαφέρον των συμμετεχόντων. Όπως αναδείχτηκε μέσα από το συνέδριο η ανάπτυξη νέων φαρμάκων και οι μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας αυτών σχετίζονται και με την θερμική τους συμπεριφορά σε όλα τα στάδια της ανάπτυξης, παραγωγής, διανομής, αποθήκευσης μέχρι να φθάσουν στον ασθενή. Ως εκ τούτου το συνέδριο απέκτησε ιδιαίτερη σημασία και ενδιαφέρον για όσους ασχολούνται με τη φαρμακευτική έρευνα και συνέβαλε στην ανάπτυξη των σχέσεων και συνεργασιών μεταξύ επιστημόνων από διαφορετικούς τομείς.

Ιδιαίτερη επιτυχία είχε επίσης και το εκπαιδευτικό σχολείο για φοιτητές που έλαβε χώρα κατά την διάρκεια των εργασιών του Συνεδρίου. Στο σχολείο αυτό Έλληνες και ξένοι φοιτητές ενημερώθηκαν για τις εφαρμογές της Θερμικής ανάλυσης σε πολλά επιστημονικά πεδία από Έλληνες και Ευρωπαίους ερευνητές διεθνούς κύρους.

11th MEDITERRANEAN CONGRESS ON THERMAL ANALYSIS AND CALORIMETRY (MEDICTA 2013)

The 11th Mediterranean Congress on Thermal Analysis and Calorimetry (MEDICTA 2013) was held in Athens, June 12-15, 2013 at the National Hellenic Research Foundation, The Hellenic Society of Thermal Analysis (HSTA) was responsible for the congress's organization and Professor C. Demetzos, from the National and Kapodistrian University of Athens, was the chair of the organized committee.

Congresses under the name MEDICTA, constitute a European landscape that enables scientists and experts from different scientific fields, that have a common scientific interest concerning the thermal behavior of materials.

In MEDICTA 2013 participated more than 120 scientists from all over Europe and all over the world, while there was a strong attendance by graduate and undergraduate students.

The perfect organization, the high scientific level of the lectures and oral communications as well as the interesting posters presented by Greek and foreign scientists contributed to the success of the congress. Presentations concerning the field of materials such as plastic, products of the petrol industry, medicines, cosmetics etc were indeed outstanding. The research and development processes in order to produce innovative pharmaceutical products were considered as an emerging topic of the congress where Thermal Analysis can have a strong contribution. It was demonstrated that the evaluation process and new approaches in terms of safety and efficiency of new drugs, are strongly linked to their thermal behavior within all stages of development, production, distribution and storage until they end up being used by the patient. It is, thus, obvious that this congress gained a certain value and importance, thanks to the approach made, towards the field of pharmaceutics and was recognized as a great success.

We should not disregard that during the congress's activities, educational activities for Greek and foreign students also took place. The main target of this school was to inform the students about the applications of thermal analysis in multiple scientific fields, by Greek and European experts.

The History of the Hellenic Society of Thermal Analysis and Calorimetry

Georgia Margomenou-Leonidopoulou

The history of the Hellenic Society of Thermal Analysis and Calorimetry (HSTAC) is inextricably connected to the one of ICTA(C). The International Confederation for Thermal Analysis (ICTA) was formed at the first International Conference on TA in Scotland, in 1965, when it adopted its emblem which is inspired from Aristotle's concept of the four elements ¹. In 1992, the name ICTA changed to ICTAC. Twenty four affiliated societies belong to ICTAC with membership of over 5000. In addition, there are approximately 500 individual members.

In the first European Symposium on Thermal Analysis (ESTA) in Salford, England, in 1976, the writer of this article became correspondent of ICTA and assumed the responsibility to create a connection between thermoanalysts from Greece and the Confederation ². Since then, many Greek thermoanalysts have become

members of ICTA(C): in 1978, various scientists from Athens joined in; researchers from Thessaloniki followed in 1984, from Patras in 1990 and Ioannina in 1995. Each Greek member of ICTAC was in contact with the other thermoanalysts from his area and was informed about any development in TA through the ICTAC correspondent ³.

Our activities during this initial period included the purchase on behalf of mainly the National Technical University of Athens (NTUA) of relative books and the subscription to scientific journals- as the Journal of Thermal Analysis, Thermochemical Acta etc. Furthermore, we invited various distinguished thermoanalysts from abroad, such as the Editor of ICTA, Dr. C.J. Keatch and the inspirator of the derivatograph, Prof. F. Paulik, who visited some TA laboratories in Athens and gave lectures.



3rd THERMA Athens 2007

At this point, however, the formation of a committee which could organize national and international conferences seemed impossible, though there had been remarkable publications in international scientific journals by our researchers ⁴. Thus, it was only in 1991 when the creation of the Hellenic Society of Thermal Analysis was discussed at the first meeting of Greek Thermal Analysis scientists at the offices of the Association of Greek Chemists (AGC). The Society was finally established as a non profit organization and became an affiliated society of ICTAC in 1994. Its committee members were from Athens, Thessaloniki, Patras and Ioannina ⁵.

The committee was assigned to develop a direct communication network, to provide current information to each interested person, to promote the publications of relative work by Greek TA scientists and to create a website (<http://www.hsta.gr>).

It organized two official one-day meetings at the NTUA, the first in 1996 and the second in 2001. The papers presented at the first meeting had to do with various thermoanalytical techniques and methods, while the ones presented at the second one aimed at the promotion of group research activity and information exchange about instruments. Furthermore, the committee organised the following national Thermal Analysis conferences, which are known as THERMA: 1st THERMA, Thessaloniki, (2002), 2nd THERMA, Ioannina, (2004), 3rd THERMA, Athens, (2007), 4th THERMA, Patras, (2010), 5th THERMA,

Thessaloniki, (2012). In addition, it participated in the organisation of the following Mediterranean conferences, known as MEDICTA. 3rd MEDICTA, Palma de Majorca, Spain, 1997, 5th MEDICTA, Santiago de Compostela, Spain, 2001, 6th MEDICTA, Porto, Portugal, 2003, 8th MEDICTA, Palermo, Italy, 2007, 8th MEDICTA, Marseille, France, 2009, 10th MEDICTA, Porto, Portugal, 2011, It was also the main organizer of the 4th, the 7th and the 11th MEDICTA held in Patras (1999), Thessaloniki (2005) and Athens (2013) respectively.

The present issue of 'Pharmakeftiki' will focus on the last MEDICTA Conference, held in Athens in June, 2013. This will therefore be an efficient way to demonstrate the scientific interest and the useful application of TAC.

References

1. Mackenzie R. C., ICTA News, 16 No 1, p.4, 1983.
2. Lombardi G. Secretary, ICTA: For Better Thermal Analysis, p.11, Rome 1977.
3. International Confederation for Thermal Analysis : List of Members. Nov. 1978 p.8, Dec. 1984 p.11, July 1990 p.16. ICTAC Directory of Members May 1995 p.14 .
4. Papanicolaou G., ICTAC News, 26 No 1, p. 41, 1993.
5. Margomenou-Leonidopoulou G., ICTAC News, 27 No 2, p. 80, 1994.

Isothermal Titration Calorimetry: From Biomolecules to Microorganisms

Dimitrios Fessas

*DeFENS, Università di Milano
Via Celoria 2, 20133 Milano Italy*

Abstract

The modern microcalorimetry revolution was sustained by the availability of sensitive commercial instruments and two calorimetric methods, differential scanning calorimetry (DSC) and isothermal scanning calorimetry (ITC), that nowadays are dominant in the studies of biological macromolecules.

In the case of bio macromolecules in diluted solution details about the thermodynamics of the interaction with ligands (affinity constant, interaction enthalpy and entropy, cooperativity, allosteric effects, etc.) can be drawn from ITC investigations.

Furthermore ITC represents a powerful method to monitor directly the biological activity of living cells and/or microorganisms since provide direct quantitative information both on the energetic and kinetic behavior of the general metabolism.

However we may mention that the ITC approach applied in biological systems must be intended more as “investigation” than “analytical” methods. Peculiar thermodynamic methods and personnel training on data analysis is demand for the optimum exploitation of these methods in the biological research.

Introduction

Isothermal titration calorimetry (ITC) measures directly the heat (adsorbed or released) associated to the changes of a system undergoing a titration process. Modern ITC calorimeters were built in the second half of the 1960s to study chemical reactions. During the years the sensitivity of instruments was improved and new applications related to biology, biochemistry and physical chemistry such as the study of ligand binding processes and micelle formation was included¹. Now days the ITC has evolved from a specialist method to a widely used technique and the last years was also widely employed in the design and discovery of drugs²⁻⁴. As an example we mention that in 2009⁵ a total of about 432 papers on ITC topic was appear. It is very interesting to observe that papers on protein interaction with other proteins,

small molecules, metal ions, lipids, nucleic acids, and carbohydrates as well as on nucleic acid interaction with small molecules dominate this literature on ITC with 374 publications over (i.e. 77%) the total^{1,5}.

In this work we present an extract of the plenary lecture presented in the MEDICTA 2013, 11th Mediteranean Conference on Calorimetry and Thermal Analysis, 12-15 June 2013, Athens, i.e. a brief overview and a critical insight of the ITC method following the case of protein ligand binding.

The ITC method

The success of ITC in the study of biological ligand-binding processes and in tern in the design and discovery of drugs is due to the possibility to discriminate the enthalpic and entropic contributions that determine the binding constant of each binding process occurred in the system. Indeed the binding constant K_b is dictated by the Gibbs energy of binding $\Delta_b G^\circ$

$$K_b = e^{-\frac{\Delta_b G^\circ}{RT}}, \quad \Delta_b G^\circ = \Delta_b H^\circ - T \Delta_b S^\circ$$

The $\Delta_b G^\circ$ is made up of two different contributions and many combinations of $\Delta_b H^\circ$ and $\Delta_b S^\circ$ values can, in principle, educe the same binding affinity. However, the behavior and the response of a ligand to changes in the environment or in the protein target are different for enthalpic or entropic molecules, even if the binding affinity is the same. The binding enthalpy primarily reflects the strength of the interactions of the ligand with the target protein (e.g. van der Waals, hydrogen bonds, etc.) relative to those existing with the solvent. The entropy change, on the other hand, mainly reflects two contributions: changes in salvation entropy and changes in conformational entropy. Different structural and chemical characteristics reflect themselves in different thermodynamic signatures and currently, most molecular or drug

design strategies use the ITC information for the optimization of the binding affinity⁶.

The basic elements of a ITC instrument is the measurement cell (typically about 0.2 – 1.5 mL, filled with the protein solution) that is jacket with heat sensors and the titration syringe (filled with the ligand) that also permit stirring to assure proper mixing. At specified time intervals, a small volume (typically 5-10 μL) of the ligand solution is injected into the cell, giving rise to the characteristic titration heat effects (power peaks, see fig. 1a). The area under each peak is the heat associated with the process (after subtraction of a blank experiment to take into account the solvent dilution effects). The final layout is the $\Delta_b H(r)$ function i.e. the cumulative enthalpy (sum of the peak areas in the fig. 1a) expressed per mole of protein versus the concentration ratio, r = total titrated ligand / total protein. (fig. 1b). The asymptotic trend of this function represent directly the overall binding enthalpy of the process. Indeed for a process with i binding mechanisms

$$\Delta H(r) = \sum_i \bar{x}_i \Delta_b H_i^o$$

where \bar{x}_i represent the ratio of bound ligand through the i mechanism (that in turn correspond the binding enthalpy $\Delta_b H_i^o$) with respect the overall protein. The overall degree of association i.e the concentration ratio $\bar{x} = [\text{bound ligand}] / [\text{total protein}]$ is given by

$$\bar{x} = RT \left[\frac{\partial \ln Q}{\partial \mu_L} \right]_{T,P} \approx RT \left[\frac{\partial \ln Q}{\partial \ln [L]} \right]_{T,P}$$

where R is the universal gas constant, μ_L is the chemical potential of the free ligand, $[L]$ is the concentration of the free ligand and Q is the partition function of the system referred to the free protein state⁸. Since we can approximate these systems as diluted solutions, the thermodynamic activities of the solutes may be replaced with their molar concentrations. Under this assumption the partition function is the sum

$$Q = \sum_{j=0}^n [P_j] / [P_0]$$

of the concentrations of all protein species, P_j , referred to the free protein, P_0 . Q depends on the assumptions made on the association (binding) mechanism and is the key function used to simulate the enthalpy so as to check (best fitting) the model with the experimental data (see fig 2.) and to obtain the association (or binding) constant, K_b , and the binding enthalpy $\Delta_b H^o$.

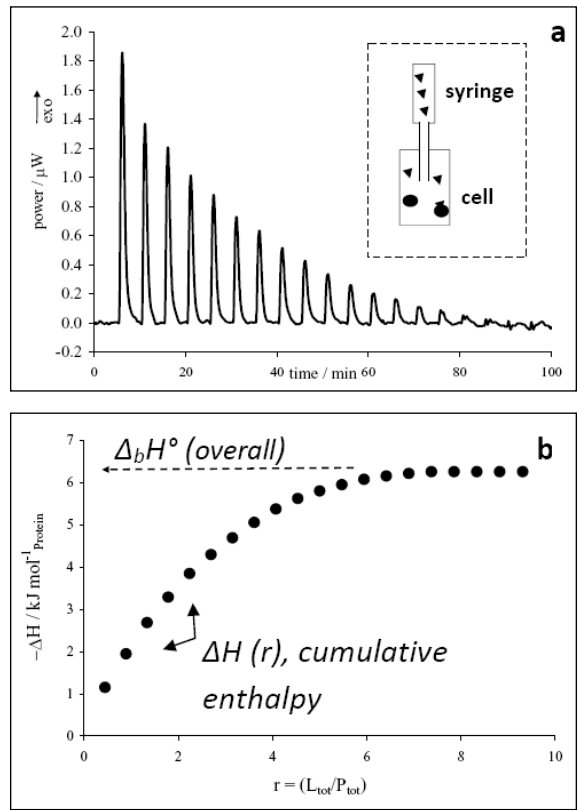


Fig. 1. Typical example of protein ligand binding ITC experiment outcome. The figure is adapted from⁷

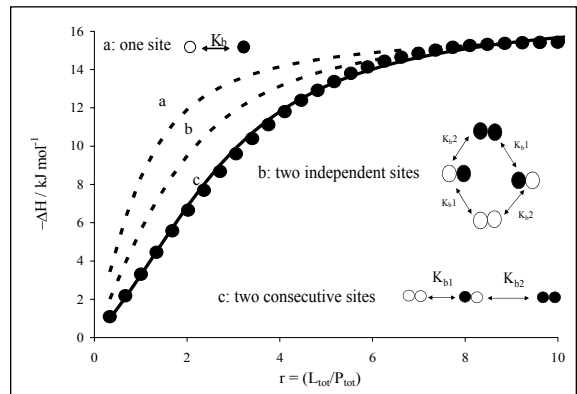


Fig. 2. Protein ligand binding ITC experiment. Experimental data (circles) in the $\Delta H(r)$ plot where ΔH is the cumulative enthalpy expressed per mole of protein. The lines represent the best fit of the data using three thermodynamic binding models: single site (dotted thin line a), two independent sites (dotted thin line b), and two consecutive sites (continuous bold line). The thermodynamic states of the protein are also schematically represented for each model in terms of free (white circles) and ligand bonded (black circles) sites. The best fittings were performed under the boundary conditions to satisfy the asymptotic trend of the experimental data. The figure is adapted from⁷

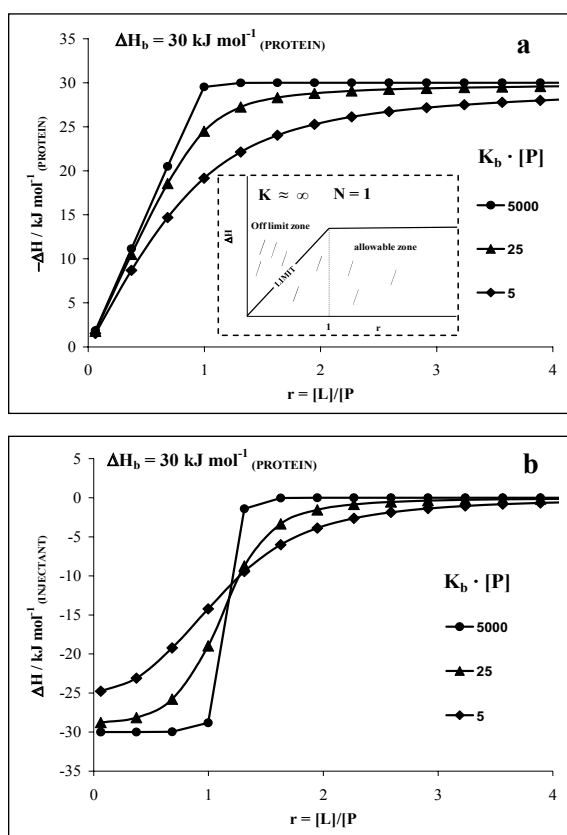


Fig. 3. Simulation of the ITC outcome in the case of one site protein ligand binding with the same binding enthalpy and different $K_d \cdot [P]$ product. a: thermodynamic representation. In the insert schematic representation of the detection limit. b: most commercial software representation.

Discussion

Despite the ITC principles are simple and now days the method is widely used, many issues, minor and/or major, are still not consolidated and require particular attention in order to obtain the useful information in the case of biological ligand binding studies. We mention here some of them.

a) K_b units: we may note that the binding constant is an adimensional quantity per definition. However in order to stress the frequent approximation i.e. the replacement of the thermodynamic activities with the figures of the molar concentrations, some authors use M-1 units for this quantity.

b) Type of cells: Two types of cells are employed in isothermal titration calorimetry. One type is the open cell. In this case, the system to be titrated does not fill the cells completely. The other type is the filled cell i.e. the solution to be titrated fills the cell completely. Both types have peculiarities to take into account (evaporation, excluded volume, sensitive volume etc.)¹

c) Protonation / deprotonation processes: many binding reactions are coupled to the absorption or release of protons by the protein or the ligand. If this is the case, the reaction is pH dependent and the binding enthalpy is dependent on the ionization enthalpy of the buffer in which the reaction takes place. An investigation of the binding energetics requires the dissection of the buffer-related contributions⁶. Baker and Murphy⁹ developed an experimental protocol aimed at dissecting intrinsic binding from protonation contributions to the overall energetics.

d) Data representation: The thermodynamic representation (see fig. 3a) of the raw ITC data i.e. the $\Delta H(r)$ expressed per mole of protein permit to control the asymptotic conditions and in turn the reliability of the models applied to fit these data that have to predict an overall binding enthalpy coherently. Furthermore this representation is independent of the instrument and the experimental design (n° of titrations, titration volumes, etc.) This independency permit the overlap and the direct check of the reproducibility and other authors data. On the other hand, the majority of the software purchased by the instrument companies had adopt a representation in terms of $\Delta bH(r)$ expressed per mole of injectant molecule (see fig. 3b). This representation have historical reasons since is more suitable in the case of dilution and chemical reaction experiments. There is nothing wrong with this, but in the case of ligand binding studies, you may miss the above mentioned direct control and the only way to compare the data is to compare the values obtained by the fitting model i.e. the K_b , ΔbH° and N (stoichiometry).

e) High affinity constant limits: Wiseman et al.¹⁰ showed that the product of the protein concentration $[P]$ in the calorimeter cell, and the binding constant, must be lower than 1000 for the reaction to be measured directly by ITC. In practical terms, this restriction sets an upper limit of 10^8 – 10^9 for the binding constant⁶. Figure 3 shows the effects of increasingly higher binding affinities on the outcome of an ITC titration. Beyond a certain value, the titrations lose their characteristic curvature, become indistinguishable from one another and lack the information necessary to determine the binding constant. A solution to the problem has been obtained by the design of competition experiments in which the high-affinity ligand is titrated into protein that is prebound to a weaker inhibitor. Sigurskjöld¹¹ recently presented a rigorous protocol for the analysis of ligand competition experiments by displacement ITC.

Conclusions

ITC is the only technique that can discriminate the enthalpic and entropic components of binding affinity. This information is strategic in molecular design in general and drug design in particular. However the ITC approach applied in biological systems must be intended more as “investigation” than “analytical” method and the “automatization” of the practice is far to come. Peculiar thermodynamic methods and personnel training on the experimental set up and the data analysis is still demand for the optimum exploitation of these methods in the biological research.

References

1. Grolier J.P.E., del Rio J.M.. Isothermal titration calorimetry: A thermodynamic interpretation of measurements, *J. Chem. Thermodynamics* 55, 193–202, 2012.
2. Weber P.C, Salemme F.R., *Curr. Opin. Struct. Biol.* Applications of calorimetric methods to drug discovery and the study of protein interactions, 13 115–121, 2003.
3. Chaires J.B., *Calorimetry and Thermodynamics in Drug Design*, *Annu. Rev. Biophys.* 37 135–151, 2008.
4. Ladbury J.E., *Calorimetry as a tool for understanding biomolecular interactions and an aid to drug design*. *Biochem. Soc. Trans.* 38 (2010) 888–893.
5. R.J. Falconer, B.M. Collins, *Applications of isothermal titration calorimetry in pure and applied research-survey of the literature from 2010*. *J. Mol. Recognit.* 25, 32-52, 2012
6. S. Leavitt and E. Freire *Direct measurement of protein binding energetics by isothermal titration calorimetry*, *Cur. Opin. Struct. Biol.* 11, 560–566, 2001
7. S. Capaldi et al., *The X-Ray Structure of Zebrafish (Danio rerio) Ileal Bile Acid-Binding Protein Reveals the Presence of Binding Sites on the Surface of the Protein Molecule*. *J. Mol. Biol.* 385, 99–116, 2009
8. S. J. Gill, C. H. Robert, & J. Wyman, (1988). In *Biochemical Thermodynamics* (Jones, M. N., ed.), 2nd edit., chapt. 4, pp. 145–181, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam.
9. Baker B.M., Murphy K.P.. *Evaluation of linked protonation effects in protein binding reactions using isothermal titration calorimetry*. *Biophys. J.* 71, 2049-2055, 1996.
10. Wiseman T., Williston S., Brandts J.F., Lin L.N. *Rapid measurement of binding constants and heats of binding using a new titration calorimeter*. *Anal. Biochem.* 179,131-135, 1989.
11. Sigurskjold B.W. *Exact analysis of competition ligand binding by displacement isothermal titration calorimetry*. *Anal .Biochem.* 277, 260-266, 2000.

Application of Thermal Analysis in Coordination Chemistry

Maria Lalia-Kantouri

*Aristotle University of Thessaloniki, Department of Chemistry,
Laboratory of Inorganic Chemistry, Thessaloniki 54 124, Greece, lalia@chem.auth.gr*

Summary

Thermal analysis is widely used in basic research and other applications by numerous scientists and engineers all over the world. The wide range of applications of thermal methods in measuring physical properties, studying chemical reactions and determining the thermal behavior of samples is of interest to academics and to industry. Besides the more chemical ones, such as polymers, fine organic chemicals and pharmaceuticals, they have applications to electronics, in construction, geology and engineering and general in materials science. They often give information impossible to be obtained by other analytical methods. However, TA is indirect and it is necessary to correlate with data obtained by direct methods, such as spectroscopic, crystallographic and morphological observations in order to elucidate the molecular processes. To overcome such problems, various types of thermal analysis apparatus can be combined so that several physical properties can be measured simultaneously. Such simultaneous or coupled techniques are: TG-DTA, TG-Gas Chromatograph (TG-GC), TG-Fourier Transform Infrared spectrometer (TG-FTIR), TG-Mass Spectrometer (TG-MS), TG-Mass Spectrometer-Gas Chromatograph (TG-MS-GC) and DTA-Polarizing Light microscope (DTA-POL).

One category of compounds where the use of these combined techniques is necessary is the coordination compounds or commonly named as complexes. The complex ions are consisted from metal ions bonded with Lewis bases though covalent coordination bonds. The coordination compounds are consisted from A) a neutral entity as the anticancer drug cis-platin $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ or B) complex ions and other ions with opposite charge, like $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, or the salt $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, which is in fact a complex compound $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+} [\text{H}_2\text{O} \cdot \text{SO}_4]^{2-}$. The thermal investigation of coordination compounds is a difficult task since it requires combination of multi-techniques.

Key words: Thermal analysis, Coordination Chemistry, Applications

Progress of technology in the development of thermal analysis

Fire was discovered by man at the very old prehistoric time, about 1.000.000 years B.C. The technique of metallurgy, however, was developed only at the end of Neolithic time (~ 6th century B.C.), parallel with the use of clays for ceramics production which started earlier, at the end of Paleolithic time (~ 6000 B.C.). The first civilizations had the knowledge of the results creating from the different heating in the materials. For example, they noticed that the firing of lithanthrax resulted in the formation of optanthrax (coke) without change in volume, but change in weight. This observation can be considered as presage of thermogravimetry (TG)¹⁻³ and dilatometry (TD)⁴, two of Thermal Analysis (TA) techniques which are in use today. Moreover, the knowledge of measuring the temperature, firstly with thermometers up to use of programming temperature control, led to the differential thermal analysis method (DTA)⁵⁻⁸. Progressively, various methods of TA have been developed based on the “during the heat” changes in the properties of the material, while at the beginning of the 20th century the progress was mainly due to the development of recording methods for the experimental results⁹ and¹⁰⁻¹³.

TA is applied in industries as diverse as aerospace and pharmaceuticals. It can be used to investigate samples of all kinds of materials –inorganic and organic, plastic, metallic, ceramic and glass. It is valuable in many scientific disciplines ranging from archaeology to zoology-literally from A to Z. For a common terminology between researchers, the International Confederation of Thermal Analysis (ICTA) was first founded in Aberdeen, Scotland at 1965 and renamed in ICTAC in London, U.K. at 1992¹⁴⁻¹⁷.

(ICTAC, International Confederation of Thermal Analysis and Calorimetry).

Introduction to Thermal Analysis Techniques

Definition

Thermal analysis (TA) has been defined by ICTA as a general term which covers a variety of techniques that record the physical and chemical changes occurring in a substance as a function of temperature. The *temperature control* may involve a) heating or cooling at a fixed rate of temperature change, or b) holding the temperature constant (isothermal conditions), or c) any sequence of these. Also, the *atmosphere* around the sample may be static or dynamic consisted of a) an inert gas, e.g. helium or argon, or b) a drastic gas, e.g. oxygen or c) a mixture of gases, e.g. atmospheric air, or d) vacuum, e.g. $10^{-6} - 10^{-3}$ Torr.

The term TA encompasses many classical techniques, such as thermogravimetry (TG), evolved gas analysis (EGA), differential thermal analysis (DTA) and differential scanning calorimetry (DSC) and the modern techniques, such as thermomechanical analysis (TMA) as well as dynamic mechanical analysis (DMA or DMTA), just to name a few^{12, 16, 18-19}.

The establishment of ICTAC and the great advances in commercially available equipments have resulted in thermal analysis being an extremely active field with applications in numerous directions. Many applications of them are referred to polymeric materials, metals, construction materials as cements, catalysts, explosives, pyrotechnics, soaps, fuels, foods, clothes, fibers, pigments, fire retardant, drugs and biological samples such as kidney stones²⁰⁻²⁴.

Table 1: Physical changes of the material during thermal analysis

Change	Enthalpy change ΔH
vaporization $A(l) \rightarrow A(g)$	>0
sublimation $A(s) \rightarrow A(g)$	>0
adsorption $A(s) + \text{gases} \rightarrow A(s)$	<0
desorption $A(s) \rightarrow A(s) + \text{gases}$	>0
chemisorption	<0
crystallization	<0
freezing $A(l) \rightarrow A(s)$	<0
melting $A(s) \rightarrow A(l)$	>0
crystal transition $A(s_1) \rightarrow A(s_2)$	<0 ή >0

Table 2: Chemical changes of the material during thermal analysis

Change	Enthalpy change, ΔH
dehydration $A(s) \rightarrow B(s) + H_2O$	>0
desolvation $A(s) \rightarrow A(soln)$	>0
combustion $A(s) + O_2 \rightarrow \text{gases}$	<0
thermal decomposition $A(s) \rightarrow B(s) + \text{gases}$ or $A(s) \rightarrow \text{gases}$	<0 ή >0
composition $A(s) + B(s) \rightarrow AB(s)$	<0 ή >0
heterogeneous catalysis $A(s) + \text{gases1} \rightarrow A(s) + \text{gases2}$	<0
polymerization $nA(s) \rightarrow A_n(s)$	<0
oxidation $A(s) + B(g) \rightarrow C(s)$	<0
oxidative degradation $A(s) + B(g) \rightarrow C(s) + \text{gases}$	<0
reduction $A(s) + B(g) \rightarrow C(s)$	>0

Physical and chemical changes of the material during thermal process

When a substance is heated, its physical or chemical properties change, usually accompanied by enthalpy changes. The main physical and chemical changes are described in the following Tables 1 and 2, along with their thermal events (endotherm ($\Delta H > 0$), and exotherm ($\Delta H < 0$)).

Instrumentation

All thermal instruments have features in common. The variety of the techniques stems from the variety of physical properties that can be measured and the variety of the transducers that can be used to convert these properties into electrical signal. [Temperature programmer-- Furnace, Sample--Temperature measurement, Sensor for measuring the particular property X--Transducer-amplifier--Data acquisition system]. The sample is introduced in the furnace under controlled temperature process. A sensor detects the changes of the sample and the measured property is transformed in electrical signal, is amplified and supply the data acquisition interface, parallel with the measured temperature. Finally, the data after processing are displayed on a screen or recorder as a "thermal analysis curve". The Information coming from the Thermal Analysis Techniques must usually be combined with data from other indirect techniques²⁵, such as Spectroscopy and Crystallography, in order the molecular processes to be clarified. For this purpose, new instruments can give simultaneous measurements or coupled with other techniques as the following:

- TG-DTA (Thermogravimetry-Differential Thermal Analysis)
- TG-GC (Thermogravimetry-Gas Chromatography)
- TG-FTIR (Thermogravimetry- Fourier Transform InfraRed spectroscopy)
- TG-MS (Thermogravimetry –Mass Spectroscopy)
- DTA-POL (Differential Thermal Analysis –Polarized Light microscopy).

Applications of Thermal Analysis

Many applications of TA are referred to polymeric materials, metals, construction materials (e.g. cements), catalysts, explosives, pyrotechnics, soaps, fuels, foods, clothes, fibers, pigments, fire retardant, drugs and biological samples such as kidney stones. Thermal Analysis is also widely used in Basic Research and finds applications from scientists specializing in many fields, since the physical and chemical properties of simple and composite materials are recorded. One category of these materials is the *Coordination compounds* (simply called as Complexes)²⁶⁻³⁰. These

compounds (beside the basic research) find the last decades *applications in Pharmaceutical chemistry*, as potential drugs with a variety of different biological activities, or in different fields of Technology, as molecular magnets³¹.

Coordination Compounds (Complexes)

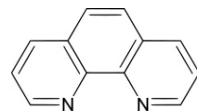
One category of compounds, where the use of combined (TA) techniques is necessary is the coordination compounds or simply called complexes. The complexes are consisted of complex ions or of neutral chemical compounds.

Complex ion: This is a metal ion, which is bonded with Lewis bases (*Ligands*) through covalent coordination bonds $[M(L)_x]^{n\pm}$. These complex ions are neutralized with other ions of opposite charge, e.g. the compound $K_4[Fe(CN)_6]$ is consisted from the complex ion $[Fe(CN)_6]^{4-}$ and from 4 K^+ . Neutral chemical compounds, $[M(L)_x]$, e.g. the known anticancer drug *cis-platin*, $[Pt(NH_3)_2Cl_2]$.

The Ligands are Lewis Bases (donors of electron pairs (:)), which are bonded to the Metal ion and could be neutral molecules or anions. Each Ligand could have one or more donor atoms. So, they are called monodentates or bidentates or polydentates.

The polydentate Ligands form Chelates, which are very stable coordination compounds.

For example, monodentate **neutral** ligands: water ($H_2O:$) and ammonia ($:NH_3$), while cyanide anion is a monodentate **anion** ligand ($:CN:$). A common bidentate ligand is the 1,10-phenanthroline,



and polydentate is the known EDTA (Sodium Ethyleno Diamino TetraAcetate).

Structure of coordination compounds

The **stereochemistry** (arrangement of the atoms in space) depends on the coordination number (C.N). The coordination number in the complexes is usually 2, 3, 4, 5, 6 and consequently we have the related geometries. *The Coordination Number is the number of Bonds which are formed between the metal ion and the electron-pair donor atoms.*

The complexes with coordination number 2 are usually linear. $[H_3N-Ag-NH_3]^+$. The complexes with coordination number 3 are usually trigonal (planar) or sometimes trigonal pyramid $[HgI_3]^+$ or $[Sb(C_6H_5)_3]$, respectively. In the complexes with coordination number 4 the geometry could be square-planar or tetrahedral. Tetrahedral are formed from the non-transition metal ions, while the transition elements

form both geometries. For example, $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ has square-planar geometry and it is known as **cis-platin**. It forms *Isomers* which are called *cis* and *trans* and have different colors, solubilities and biological activities. Only the *cis*-isomer has anticancer activity. The Coordination number **6** is the most common and important number, which gives octahedral geometry, $[\text{Mn}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$. For the coordination number **7** the geometries could be: pentagonal bipyramid, capped octahedron, capped trigonal prism, square antiprism and dodecahedron.

The thermal decomposition study of the coordination compounds exhibits important difficulties, since the measurement conditions, like the heating rate and the atmosphere around the sample are the determining factors for repeatable results. Moreover, in most cases the use of more than one combined techniques is necessary for reliable results. The most common techniques are the TG for the thermal decomposition, the DTA for the thermal effects, the simultaneous techniques (**STA**)³²⁻³⁶, like, TG-DTA or TG-DSC, and the coupled techniques like TG-MS and/or TG-FTIR³⁷⁻³⁹. In order to have more accurate and completed results for the thermal decomposition mode of a complex compound, the spectroscopic techniques IR and MS, as well as the powder X-ray diffraction analysis (XRD) are used for the initial, intermediates and final solid products (residues).

Thermal decomposition of Complexes

Examples

- (1) Thermal decomposition
 $[\text{M}^{\text{II}}(\text{py})_n\text{Cl}_2]$, ($n = 2, 4, 6$)

The thermal decomposition of complexes was achieved very early with the *derivatograph*⁴⁰⁻⁴¹, an apparatus which gives simultaneously the TG, DTG and DTA curves. With metal complexes, the thermal decomposition of which begins with the splitting of a coordinate bond, the decomposition temperature can be used for the characterization of the strength of this bond. In Figure 1, it is depicted the thermal decomposition of the metal complexes with pyridine (py) $[\text{M}^{\text{II}}(\text{py})_n\text{Cl}_2]$, where $\text{M} = \text{Ni}, \text{Mn}(\text{II})$ and $n = 2, 4$ or 6 ⁴².

- (2) Thermal decomposition of kidney-stone
 (calcium oxalate monohydrate, $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$).

In nitrogen atmosphere, the salt decomposes in three very well separated steps, which are assigned to the following decomposition reactions:

1. $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}_{(\text{s})} \rightarrow \text{CaC}_2\text{O}_{4(\text{s})} + \text{H}_2\text{O}$
 dehydration at 210 °C

2. $\text{CaC}_2\text{O}_{4(\text{s})} \rightarrow \text{CaCO}_{3(\text{s})} + \text{CO}_{(\text{g})}$
 decomposition at 480 °C
3. $\text{CaCO}_{3(\text{s})} \rightarrow \text{CaO}_{(\text{s})} + \text{CO}_{2(\text{g})}$
 decomposition at 750 °C

Question: How the atmosphere around the sample affects its thermal decomposition and what is evolved in the 2nd decomposition stage? Carbon monoxide (CO) or carbon dioxide (CO₂) ? The answer gives the coupled technique TG/DTG-DTA-MS (Figure 2)⁴³.

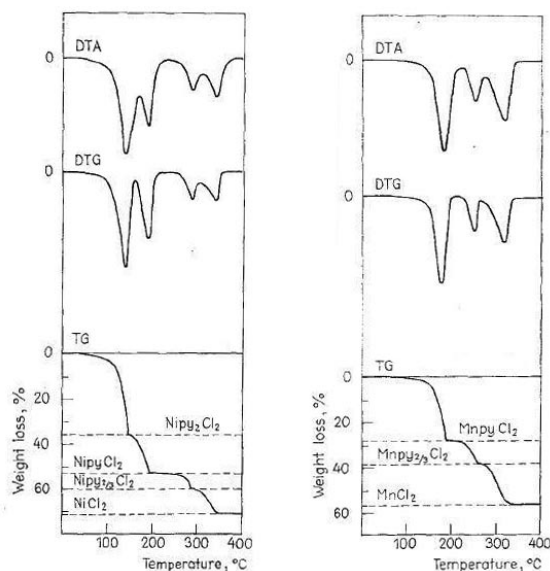


Figure 1. The derivatogram (TG/DTG-DTA curves) of the complex $[\text{Ni}(\text{py})_4\text{Cl}_2]$.

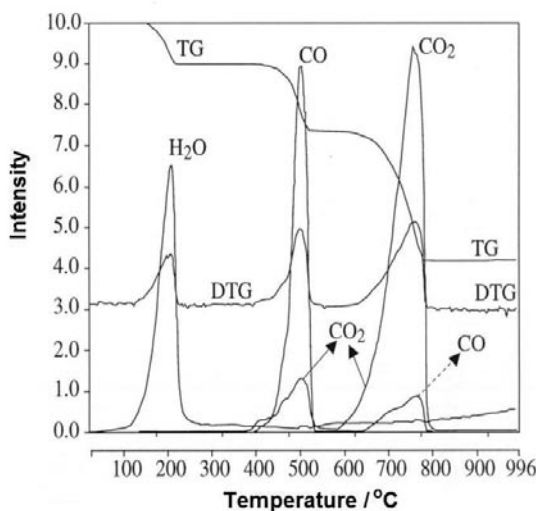


Figure 2. TG/DTG-DTA-MS curves for $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$

(3) Thermal decomposition of the fertilizer blue-stone
(Copper sulfate pentahydrate $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)

The structure of this compound can be proved with the aim of TG/DTG curves, from which it is obvious that the 5th water molecule is evolved in much higher temperature ($>250^\circ\text{C}$) than the other four, which are eliminated at $\sim 100^\circ\text{C}$. So, in the structure of this compound the four water molecules are bounded to copper behaving as ligands, while the fifth is anionic water, linked with the sulfate anion and the complex cation with hydrogen bonds, $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+} [\text{H}_2\text{O} \cdot \text{SO}_4]^{2-}$.

(4) Binary Mixtures

The amount of each component AX and AY in a binary mixture can be estimated from their TG curves. As an example is the material called *Plaster (construction material)*, which is consisted from three components: (gypsum ($\text{CaSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), lime ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) and chalk (CaCO_3)).

(5) Purity assessment and Polymorphism

The presence of impurities in a sample will cause the melting peak measured by DSC to broaden and to

shift to lower temperatures. For pharmaceuticals, for example erythrocytes or organoplatinum antitumor reagents, the assessment of purity is very important. The stability of pharmaceutical drugs and of dosage mixtures is highly important since the product may become less effective. By using DSC techniques, it is possible to aid in testing the active component in drugs and to determine the degradation on melting or the possible polymorphic forms⁴⁴.

(6) Thermal behavior of neutral copper(I)
complexes with heterocyclic thiones:
 $[(\text{L})\text{CuX}(\mu\text{-L})_2\text{CuX}(\text{L})]$ (X = Cl, Br)

In this article, has been used a plethora of techniques: TG/DTG-DTA, Spectroscopy (IR, UV-Vis, Luminescence), Single-crystal X-ray diffraction for starting compounds, Powder XRD for the characterization of the thermal decomposition solid products and Coupled TG-MS for the detection of the gas evolved products. Based on the curves TG-DTG-DTA and TG-MS, a possible mechanism of the thermal decomposition has been depicted in Figure 3⁴⁵.

(7) Lanthanide complexes of o-vanilline
(3-methoxy-salicylaldehyde)

$\text{Ln}(\text{3-OCH}_3\text{-salo})_3$: Thermal and kinetic investigation by simultaneous TG/DTG-DTA, coupled with MS.

The onset decomposition temperatures, shows that the stability of the complexes follows the series: $\text{ErL}_3 \approx \text{DyL}_3 > \text{GdL}_3 > \text{Nd} \approx \text{Pr}$. In order to enhance the accuracy of this stability series, a kinetic study was performed for the three decomposition stages. The complex nature of the thermal decomposition was revealed with the isoconversional method of Ozawa-Flynn-Wall⁴⁶.

Conclusions

The Thermal Behavior study of Coordination compounds (especially of the newly prepared) is a difficult task. It is advisable, the molecular structure of the novel complexes firstly, to be characterized by spectroscopy (IR, UV-Vis, $^1\text{H-NMR}$, MS) and physicochemical measurements (elemental analysis, conductivity, magnetic measurements). The arrangements of the ligands around the metal ion to be verified by single-crystal X-ray diffraction, if it is possible. The thermal analysis techniques used are: Simultaneous TG/DTG and DTA or DSC. Since, the shape of mass loss is usually very complicated and each decomposition stage area starts before

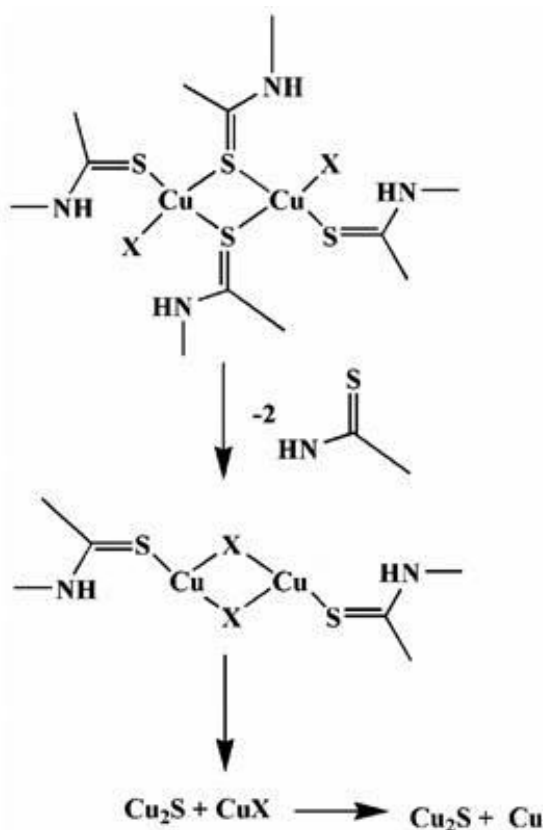


Figure 3. Proposed decomposition mechanism in nitrogen atmosphere

the ending of the previous one, it is very difficult to correspond to different areas of mass loss in a specific way of decomposition of the compounds. The solid residues and the intermediates at a given temperature, estimated from TG/DTG curves must be verified by IR spectroscopy and powder XRD. The quantity of mass loss depends of the heating rate. The quantity of the residue in inert atmosphere varies very much, possibly due to the big amount of organic carbon derived from the fragmented ligands, which can be completely pyrolyzed only in small heating rate. The atmosphere around the sample can dramatically alter the decomposition mode of the complexes.

The evolved gaseous products of the thermal degradation could be detected by coupled TG-MS or TG-FTIR techniques. In order to determine the kinetic mechanisms of the decomposition of the studied materials different heating rates were used. Kinetic analysis makes it possible to identify the activation energies (E), pre-exponential factors (A), and reaction models of various processes.

The activation energy (E) can be calculated with different methods, usually, the isoconversional methods of Ozawa, Flynn and Wall (OFW), the Friedman and Kissinger. The dependence of the activation energy is very complicated. It usually presents more than two different areas of stable values or monotonous increase or decrease. This is a strong indication that for the kinetic description of the decomposition of these materials must be used more than two different kinetic mechanisms.

References

1. a) Mackenzie R.C., Origin and development of differential thermal analysis *Thermochim. Acta*, 73, 307-367, 1984. b) Prelude to thermal analysis, *Thermochim. Acta*, 73, 251-306, 1984.
2. Rochin G.I. (ed), (1977). Scientific Technology and Social Change, *Scientific American*, New York.
3. Honda K., *Sci. Rep. Tokoku Univ.* 4, 97, 1915.
4. Kato R., Azumi T., Sekino S, Maesono A. Development of a new laser interferometric dilatometer and its application to low expansion materials. *Thermochim. Acta*, 134, 383-387, 1988.
5. a) Mackenzie R.C. Nomenclature in Thermal Analysis, *Talanta*, 16, 1227-1230, 1969. b) Mackenzie R.C., Keatch C.J., Dollimore D., J.A. Forrester J.A., Hodgson A.A., J.P. Redfern J.P. Nomenclature in Thermal analysis Part II. *Talanta* 19, 1079-1081, 1972.
6. Mackenzie R.C. 9th Ed. (1970): Differential Thermal Analysis, *Academic Press*.
7. Paulik F. Forty years of Thermal Analysis in Hungary. *J Thermal Anal. Calorim.* 47, 659-671, 1996.
8. a) Mackenzie R.C, Keatch C.J., Daniels T., Dollimore D., Forrester J.A., Redfern J.P., Sharp J.H. Nomenclature in thermal analysis, part III. *J. Thermal Anal.* 8, 197-199, 1975. b) Mackenzie R.C., Nomenclature in thermal analysis Part V. Symbols, *Thermochim. Acta*, 46, 333-335, 1981.
9. Sestak J., Mackenzie R.C. The fire/heat concept and its journey from prehistoric time into the third millennium. *J. Therm. Anal. Calorim.* 64, 129-147, 2001.
10. Utschik H. (1999). Methods of Thermal Analysis-Applications from Inorganic Chemistry, Organic Chemistry, Polymer Chemistry and Technology, Ecomed (*Perkin Elmer*), Munich.
11. Dodd J.W. and Tonge K.H. (1987) Thermal Methods (Analytical Chemistry by Open Learning), *Wiley, Chichester*.
12. Charsley E.L., Warrington S.B. (Eds) (1992). Thermal Analysis: Techniques and Applications, *Royal Society of Chemistry, Cambridge*.
13. Haines P.J. (1995). Thermal Methods of Analysis: Principles, applications and problems, *Blackie Academic and Professional, London*.
14. Mackenzie R.C. (1983). Nomenclature in Thermal Analysis: Treatise on Analytical Chemistry, P.J. Elving (Ed), Part I, Vol.12, *Wiley, New York*, pp.1-16.
15. Hill J.O, (1991). For Better Thermal Analysis and Calorimetry 3rd Ed. ICTAC.
16. Brown M.E. (Ed.) (1998). Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry, vol.1, *Elsevier, Amsterdam*.
17. Wendland W.W. (1986). Thermal Analysis, 3rd Ed. *Wiley, N.York*.
18. Blazek A. (1973). Thermal Analysis, *Van Nostrand Reinhold Company, London*.
19. Settle E.F. (Ed.) (1997) Handbook of Instrumental Techniques for Analytical Chemistry, *Prentice-Hall, New Jersey*.
20. Ford J.L., Timmins P., (1989). Pharmaceutical Thermal analysis: Techniques and Applications, E. Horwood, *Chichester*.
21. Harwalkar V.R., Ma C.-Y. (Eds) (1990). Thermal Analysis of Foods, *Elsevier, London*.
22. Paulik F. (1995). Special trends in Thermal Analysis, *Wiley, Chichester*.
23. Speyer R.F. (1994). Thermal Analysis of

- Materials, *Marcel Dekker, New York*.
24. Widman G., Riesen R., (1986). Thermal Analysis Terms, Methods, Applications, *Hutting, Heidelberg*.
 25. Wunderlich B., (1990). Thermal Analysis, *Academic Press, Boston*.
 26. Gispert J. Ribas (2008). Coordination Chemistry, *Wiley-VCH, Weinheim*.
 27. Dabrowlak J.C. (2009). Metals in Medicine, *John Wiley, New York*.
 28. a) Angelici R.J. (1990) Reagents for Transition Metal complex and organometallic Synthesis, *John Wiley*. b) Cotton F.A., Wilkinson G. (1988) Advanced Inorganic Chemistry, 5th edition, *Wiley Interscience, N.York*. c) Hay R.W. (1987). Bioinorganic Chemistry, *Ellis Horwood Ltd.*
 29. Wilkinson G., R.D. Gillard R.D., McCleverty R.D., eds (1987) Comprehensive Coordination Chemistry, *Pergamon Press, Oxford*.
 30. Lalia-Kantouri M., Gdaniec M., Choliapapadopoulou T., Badounas A., Papadopoulos C.D., Geromichalos G. D., Czapik A., Sahpazidou, D.; Tsitouroudi, F. *J. Inorg. Biochem.* 117, 25–34, 2012.
 31. Tangoulis V., Lalia-Kantouri M., Gdaniec M., Papadopoulos Ch., Militec V., Czapik A., New Type of Single Chain magnet: pseudo-one-Dimensional Chain of High-Spin Co(II) Exhibiting Ferromagnetic Intrachain Interactions, *Inorg. Chem.*, 2013. DOI: [dx.doi.org/10.1021/ic400557f](https://doi.org/10.1021/ic400557f)
 32. Fifield F.W., D. Kealey D. (1990) Principles and Practice of Analytical Chemistry, 3rd edition, *Blackie, Glaskow*.
 33. Lalia-Kantouri M., Thermal activities in Greece, *J. Therm. Anal.*, 52 (1998), 1063-1075, 1998.
 34. Burger K. (1973) Coordination Chemistry, Experimental methods, Ch.10, *Butterworths, London*, p.323.
 35. Kuhnert-Brandtstatter M. (1971) Thermomicroscopy in the Analysis of Pharmaceuticals, *Pergamon, Oxford*.
 36. Rouquerol J., Controlled rate evolved gas analysis: 35 years of rewarding services. *Thermochim. Acta*, 300, 247-253, 1997.
 37. Materazi S., Thermogravimetry-infrared spectroscopy TG-FTIR coupled analysis, *Applied Spectroscopy Reviews*, 32, 385-404, 1997.
 38. Materazi S. Mass spectrometry couples to thermogravimetry (TG-MS) for evolved gas characterization: a review” *Appl. Spectrosc. Reviews*, 33, 189-218, 1998.
 39. Chiu J. A combined TG-GC-MS system for material characterization. *Anal.Chem.* 5, 197-207, 1984.
 40. a)Paulik F., Paulik J., Erdey L. Derivatography: A complex method in thermal Analysis. *Talanta Review*, 13 1405-1430, 1966. b)Paulik J., Paulik F., Arnold M. Derivatograph-C: A microcomputer automated equipment for simultaneous TG, DTG, EGA and TP. *Thermochim. Acta*, 107, 375-378, 1986.
 41. Paulik J., Paulik F. Complex thermoanalytical method for the simultaneous recording of T, TG, DTG, DTA, TD and DTD curves, Part I. Development and chatacterization of equipment. *Thermochim. Acta*, 3, 13-15, 1971.
 42. Liptay G, Burger K., Mocsari-Fulop E., Porubszky I. Thermal analysis of metal Complexes III, *J. Therm. Anal.*, 2, 25-36 1970.
 43. Arenillas A., Rubiera F., Pis J.J., Simultaneous thermogravimetric-mass spectrometric study on the pyrolysis behaviour of different rank coals, *J Anal. Appl. Pyrolysis*, 50, 31-46, 1999.
 44. Mavromoustakos T., Theodoropoulou E., Papahatjis P., Kouvouli T., Yang De-Ping, Trubore M., Makriyannis A., *Biophys. Acta*, 1181, 235, 1996.
 45. Aslanidis P., Gaki V., K. Chrissafis K., Lalia-Kantouri, M. Luminescence and thermal behavior by simultaneous TG/DTG–DTA coupled with MS of neutral copper (I) complexes with heterocyclic thiones. *J. Therm. Anal. Calorim.* 103, 525–531, 2011.
 46. Papadopoulos Ch., Kantiranis N., Vecchio S., Lalia-Kantouri M. Lanthanide complexes of 3-methoxy-salicylaldehyde: Thermal and kinetic investigation by simultaneous TG/DTG–DTA coupled with MS. *J. Therm. Anal. Calorim.* 99, 931–938, 2010.

The Thermotropic Behavior of Chimeric Liposomes as the Mechanistic Explanation of Drug Release

Natassa Pippa^{1,2}, Stergios Pispas², Konstantinos Gardikis^{1,3}, Costas Demetzos^{1,*}

¹Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, University of Athens, University Campus Zografou, 15784 Athens, Greece.

²Theoretical and Physical Chemistry Institute, National Hellenic Research Foundation, 48 Vassileos Constantinou Avenue, 11635, Athens, Greece

³APIVITA SA, R&D Dept., Industrial Park of Markopoulo Mesogaïas, 19003, Athens, Greece

Summary

In this work, we report on the self assembly behavior of chimeric nanosystems consisting of dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) and poly(2-methyl-2-oxazoline)-grad-poly(2-phenyl-2-oxazoline) (MPOx) gradient copolymers with different composition in phosphate buffer saline (PBS). Indomethacin (IND) was successfully incorporated into these nanocarriers and drug release rate was depended on the composition of MPOx component. We observed that there is a strong interplay between the cooperativity of the biomaterials comprising the prepared chimeric liposomes, as expressed by thermotropic characteristics and thermograms and the rate of release of IND from the chimeric nanovectors. Namely, higher cooperativity corresponds to lower release rates. In conclusion, thermotropic behavior of chimeric liposomal membranes is the mechanistic explanation of the release rate of lipophilic/amphiphilic drugs.

Keywords: chimeric liposomes, gradient block copolymer, drug release.

1. Introduction

Techniques of Thermal Analysis are considered as one of the most popular in material sciences. Despite the fact that most thermal analysis methods can deal with samples as solids, semi-solids or liquids, solid-state characterization, could apply to a majority

of the applications in pharmaceutical research providing laboratories with applications that are of great importance for almost every Pharmaceutical field. Thermal analysis can also provide detailed information on the stability, polymorphism, purity and interactions that concern the excipients and the active substance of the pharmaceutical products over time and during their development process.¹

Liposomes are thermodynamically unstable nano-colloidal vesicles, in which the free energy (G) of their surface area depends on their interfacial or intra-facial phenomena.^{2,3} Liposomes can be applied as containers of drugs, genetic material, vaccines and bioactive molecules and their aggregation process is a challenge for studying not only their stability but the processes of protein aggregation which are involved in several illnesses. An ideal liposomal delivery system should be stable, long – circulating, accumulate at a target site and release its drug in a controlled manner.⁴

Additionally, poly(2-oxazoline)s and their copolymers are characterized as bioinspired materials due to the pseudopeptide nature of the oxazoline segments, while poly(2-methyl-2-oxazoline) is proposed as an alternative to PEG in terms of biocompatibility and stealth properties.^{5,6} Furthermore, polymers of the poly(2-oxazoline) family, as modifiers of the liposomal surface, are efficient in conveying long-circulating and stealth properties to liposomes in mice.^{7,8}

The goal of this study is to investigate the

* Corresponding author: demetzos@pharm.uoa.gr

alterations of the thermotropic behavior of DPPC (dipalmitoylphosphatidylcholine) liposomes, caused by the incorporation of gradient block copolymers MPOx (poly(2-methyl-2-oxazoline)-grad-poly(2-phenyl-2-oxazoline)) with different composition (Table 1) at 9:1 lipid:copolymer molar ratio. A gamut of light scattering techniques and Differential Scanning Calorimetry (DSC) were used in order to extract information on the physicochemical and thermodynamic characteristics of liposomal drug nanocarriers, respectively. We also studied the conventional and chimeric nanoassemblies formed by the incorporation of indomethacin (IND) and the drug release profile of this lipophilic drug which is correlated with their structural characteristics and the thermotropic behavior of mixed liposomal membranes.

2. Materials and Methods

2.1. Materials

The lipids used for liposomal formulations were 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DPPC). They were purchased from Avanti Polar Lipids Inc., (Albaster, AL, USA) and used without further purification. The MPOx gradient block copolymers were prepared via cationic polymerization.⁹ The molecular characteristics of MPOx-1 and -3 copolymer samples are presented in Table 1.

Chloroform, indomethacin (IND) and all other reagents used were of analytical grade and purchased from Sigma–Aldrich Chemical Co.

2.2. Methods

2.2.1 Liposome preparation, physicochemical characterization and in vitro drug release.

Different liposomal formulations without and with IND have been prepared using the thin-film hydration method, as described in our previous investigations. A gamut of light scattering techniques (Dynamic, Static and Electrophoretic) was used in order to extract information on the physicochemical and morphological (fractal dimension, d_f) characteristics of liposomal nanocarriers, as described in our previous works.¹⁰⁻¹⁵

2.2.2. Differential Scanning Calorimetry

Differential Scanning Calorimetry (DSC) experiments, were performed on an 822^e Mettler-Toledo (Schwerzenbach, Switzerland) calorimeter calibrated with pure indium ($T_m=156.6$ °C). Sealed aluminum 40 μ l crucibles were used as sample holders.

The samples investigated were DPPC, DPPC:MPOx-1 (9:1 molar ratio) and DPPC:MPOx-3 (9:1 molar ratio) liposomes with a 30 mg/ml concentration (with reference to the whole dispersion) for the overall lipid content. An empty aluminium crucible was used as reference. Prior to measurements the crucibles were subjected to a temperature over the transition of DPPC (41.7 °C) to ensure equilibration. All samples were scanned repeatedly until identical thermograms were obtained. Two cooling-heating cycles were performed; 10 to 60°C at 20°C/min and 2°C/min scanning rate, respectively. The second heating run was taken into account. Enthalpy changes and characteristic transition temperature were calculated with Mettler-Toledo STAR^e software.

3. Results and Discussion

3.1. Physicochemical characterization and Thermotropic behavior of liposomes.

Physicochemical and structural characteristics, via fractal analysis, of conventional DPPC and chimeric DPPC:MPOx-1 and DPPC:MPOx-3 (9:1 molar ratio) liposomes in aqueous medium are presented in Table 2. Nanoassemblies incorporating gradient copolymers and conventional DPPC liposomes did not exhibit the same size and d_f values, especially those incorporating MPOx-3 (Table 2). The ζ -potential of DPPC liposomes was found near zero, because of the absence of net charge on the liposome surface. The structural and the morphological changes during the formation process of chimeric liposomal nanovectors caused only a small change of zeta potential values compared to DPPC liposomes (Table 2), probably because of the different screening effects, as a result of the ionic strength of PBS ($I=0.154M$).

The incorporation of IND led to a decrease in the size of conventional nanocarriers and of DPPC:MPOx-1 (9:1 molar ratio) chimeric liposomes (Table 2). On the other hand, the incorporation of IND led to an increase in the size of DPPC:MPOx-3 (9:1 molar ratio) mixed nanovectors. The morphological characteristics of chimeric nanocarriers changed significantly after the incorporation of IND, especially for chimeric nanoparticles. Most probably IND having some amphiphilic character alters the spatiotemporal liposomal phase behavior, as well as the solvation properties of the nanosystems.^{16,17}

However, DSC was applied to study the effects of different composition of gradient copolymer MPOx-1 and MPOx-3 at the same molar ration on the thermotropic behavior of DPPC liposomes and their ability to influence the membrane fluidity.

DSC profiles obtained for pure DPPC liposomes

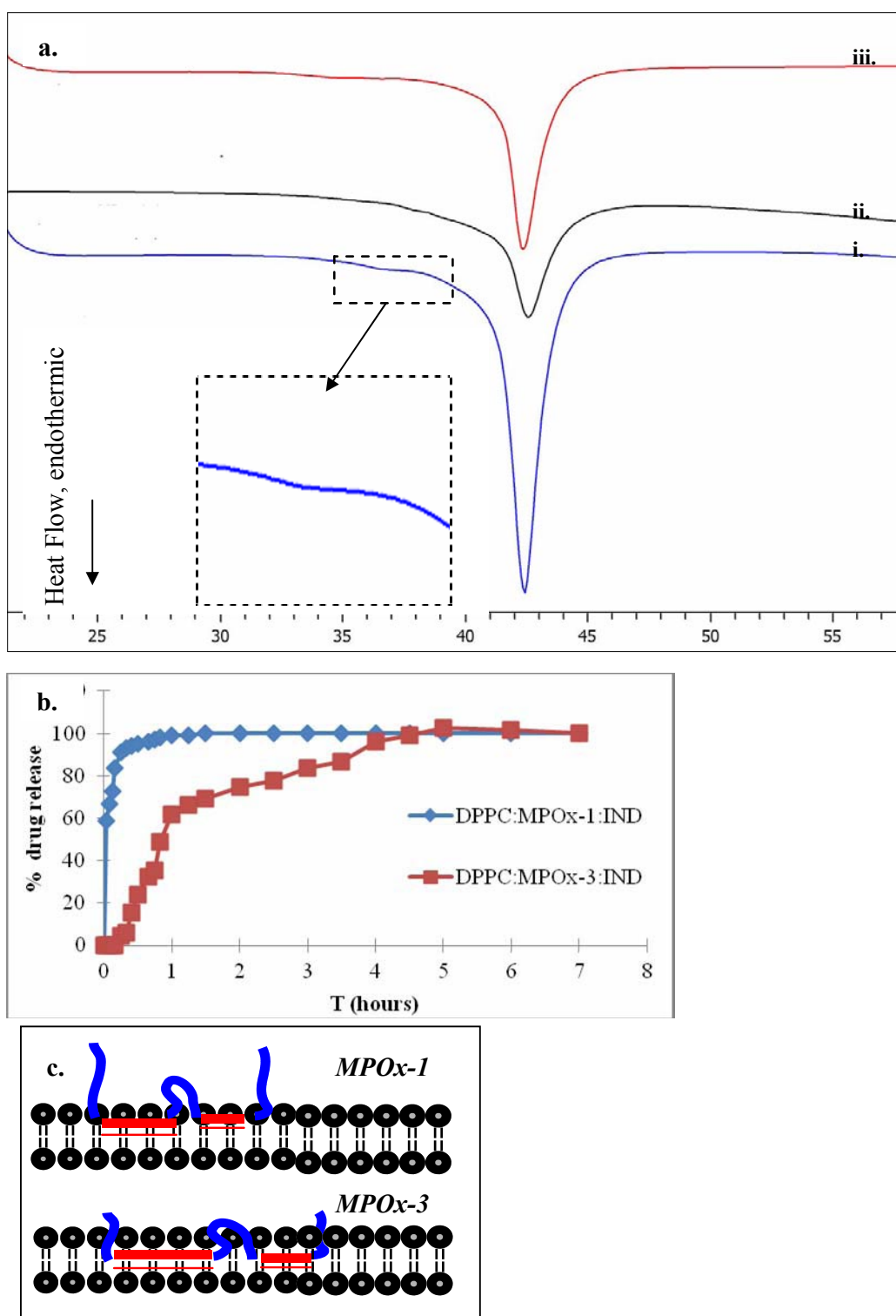


Figure 1. a. DSC heating scans of **i.** DPPC, **ii.** DPPC:MPOx-1 (9:1 molar ratio) and **iii.** DPPC:MPOx-3 (9:1 molar ratio) liposomes.

b. Cumulative drug release from DPPC:MPOx-1:IND (9:1:1 molar ratio) and DPPC:MPOx-3: IND (9:1:1 molar ratio) (each value represents the mean \pm S.D. of $n = 3$ independent experiments).

c. The structure of different chimeric liposomal membranes.

Table 1: Molecular characteristics of poly(2-methyl-2-oxazoline-grad-2 phenyl-2-oxazoline) gradient block copolymers.

<i>Sample</i>	M_w^a	M_w/M_n^a	%wt PhOx ^b
MPOx-1	5,200	1.14	28
MPOx-3	3,300	1.26	38

^aBy SEC in $CHCl_3$ using polystyrene standards

^bBy 1H -NMR in $CDCl_3$

Table 2: The physicochemical and morphological characteristics of liposomal nanocarriers. Calorimetric data of liposomal nanocarriers (heating).

<i>Composition</i>	<i>Physicochemical characteristics</i>			<i>Thermotropic characteristics</i>			
	R_h (nm) ^a	ζ -potential (mV)	d_f^b	$T_{onset,m}^c$ (°C)	T_m^d (°C)	$\Delta T_{1/2,m}^e$ (°C)	ΔH_m^f (J/mol)
DPPC	75.3	+0.7	2.4 ₂	41.2 ± 0.1	42.3 ± 0.0	1.3 ± 0.0	-45.4 ± 1.4
DPPC: MPOx-1 (9:1 molar ratio)	75.4	+1.5	2.4 ₅	41.2 ± 0.1	42.5 ± 0.0	1.6 ± 0.1	-21.7 ± 0.2
DPPC: MPOx-3 (9:1 molar ratio)	96.6	+5.1	2.3 ₂	41.2 ± 0.3	42.3 ± 0.1	1.4 ± 0.3	-24.4 ± 0.5
DPPC:IND (9:1 molar ratio)	57.2	-6.5	2.4 ₁				
DPPC: MPOx-1:IND (9:1:1 molar ratio)	60.4	-2.6	2.2 ₆				
DPPC: MPOx-3:IND (9:1:1 molar ratio)	146.1	+5.9	2.1 ₈				

^a From DLS by cumulants method at 90°, ^b From multiangle SLS, ^c $T_{onset,m}$: temperature at which the thermal event starts; ^d T_m : temperature at which heat capacity (ΔC_p) at constant pressure, is maximum; ^e $\Delta T_{1/2,m}$: half width at half peak height of the transition; ^f ΔH_m : transition enthalpy normalized per mol of liposomal system

and chimeric DPPC liposomes incorporating the gradient copolymer (9:1 molar ratio) are shown in Figure 1a, while changes of the calorimetric parameters are summarized in Table 2. The incorporation of gradient copolymer has caused alterations in the thermotropic behaviour of DPPC liposomes affecting the main transition specific enthalpy (ΔH) and the half width at half peak height of the transition ($\Delta T_{1/2,m}$) (Table 2 and Figure 1a). All the other calorimetric parameters remained unaltered. This fact indicates that the interactions of these gradient copolymers with DPPC liposomes

affect the mobility of the polar head groups. The main transition temperature, which corresponds to the mobility of the acyl chains of phospholipids is remained unaffected, as mentioned above (Table 2 and Figure 1a). The composition of the gradient copolymer affects the cooperativity of the biomaterials comprising the chimeric liposomes. Incorporation of MPOx-1, led to a small decrease of the cooperativity of the two biomaterials (i.e. lipids and gradient block copolymers) as the $\Delta T_{1/2,m}$ values indicated. The biomolecular structure of the mixed liposomal membrane is presented in Figure 1c.

3.2. In vitro drug release.

The *in vitro* release of the IND from the chimeric nanovectors is presented in Figure 1b. It is observed that the *in vitro* release of the drug from the prepared DPPC:MPOx:IND (9:1:1 molar ratio) chimeric nanostructures is quite slow for the mixed nanovectors prepared with the gradient block copolymer with the larger amount of hydrophobic component (MPOx-3) (Table 1) (DPPC:MPOx-3:IND 9:1:1). The composition of MPOx plays a key role in the release of the incorporated drug because it promotes alteration in the cooperativity of the biomaterials comprising the mixed membrane. The effect of the MPOx composition on the thermotropic phase behaviour can be attributed primarily to the significant difference in the copolymer composition and presumably to their molecular conformation within the liposomal membrane (Figure 1a). These findings support the hypothesis that the transition cooperativity (Table 2) of the liposomal membrane might be the reason for the different release profile of the incorporated drug. Namely, higher cooperativity, as observed for chimeric liposomes incorporating MPOx-3 gradient copolymer, is the driving force for the slowest release of the incorporated IND. In our opinion, due to the higher cooperativity of the two biomaterials, the release of IND is slowed down. On the other hand, the smaller cooperativity leads to rather accelerated drug release profiles. Additionally, the gradient copolymer acts as a modulator/promoter for the release rate of the IND, because IND did not release from the conventional DPPC liposomes.

4. Conclusions

Conventional and chimeric nanocarriers consisting of DPPC and MPOx gradient block copolymers with different copolymer composition, but at a constant molar ratio of the components, were successfully prepared. These chimeric nanosystems can be utilized as advanced Drug Delivery nano Systems. The physicochemical and structural behavior of these chimeric nanoassemblies was found to depend on the composition of the MPOx component. The incorporation of the gradient copolymers has caused alterations in the thermotropic behavior of DPPC liposomes, affecting the cooperativity of the components of the chimeric liposomes. In conclusion, we can state that this approach can promote a concept based on the thermotropic characteristics of advanced drug liposomal carriers, which is very useful for a better understanding of the release of lipophilic/amphiphilic drugs from conventional and chimeric liposomes, and of course for fine-tuning the release profile of the incorporated drug.

References

1. Demetzos C. Differential Scanning Calorimetry (DSC): a tool to study the thermal behavior of lipid bilayers and liposomal stability. *J. Liposome Res.* 18, 159-173, 2008.
2. Heutault B., Saulnier P., Pech B., Proust J.E., Benoit J.P. Physico-chemical stability of colloidal lipid particles. *Biomaterials*, 24, 4283-4300, 2003.
3. Bonacucina G., Cepsi M., Misici-Falsi M., Palmieri G.F. (2008) Colloidal Soft Matter as Drug Delivery System. *Wiley InterScience*, DOI 10.1002/jps.2142..
4. Rowland M., Noe C.R., Smith D.A., Tucker G.T., Crommelin D.J., Peck C.C., Rocci M.L. Jr., Basançon L., Shah V.P. Impact of the pharmaceutical sciences on health care: a reflection over the past 50 years. *J. Pharm. Sci.*, 101, 4075-4099, 2012.
5. Kempe K., Lobert M., Hoogenboom R., Schubert U.S. Synthesis and characterization a series of diverse poly(2-oxazoline)s. *J. Polym. Sci. A: Polym. Chem.*, 47, 3829-383, 2009.
6. Bauer M., Schroeder S., Tauhardt L., Kempe K., Schubert U.S., Fischer D. In vitro hemocompatibility and cytotoxicity study of poly(2-methyl-2 oxazoline) for biomedical applications. *J. Polym. Sci. A: Polym. Chem.*, 51, 1816-1821, 2013.
7. Woodle M.C., Engbers C.M., Zalipsky S. New amphipatic polymer-lipid conjugates forming long-circulating reticuloendthelial system-evading liposomes. *Bioconjug. Chem.* 5, 493-496, 1994.
8. Zalipsky S., Hansen C.M., Oaks J.M., Allen T.M. Evaluation of blood clearance and biodistribution of poly(2-oxazoline)-grafted liposomes. *J. Pharm. Sci.* 85,133-137,1996.
9. Milonaki Y., Kaditi E., Pispas S., Demetzos C. Amphiphilic gradient copolymers of 2-methyl- and 2-phenyl-2-oxazoline: self-organization in aqueous media and drug encapsulation. *J. Polym. Sci. A: Polym. Chem.*, 50, 1226-1237, 2012.
10. Pippa N., Pispas S., Demetzos C. The fractal hologram and elucidation of the structure of liposomal carriers in aqueous and biological media. *Int. J. Pharm.* 430, 65-73, 2012.

11. Pippa N., Pispas S., Demetzos C. The delineation of the morphology of charged liposomal vectors via a fractal analysis in aqueous and biological media: physicochemical and self-assembly studies. *Int. J. Pharm.* 437, 264-274, 2012.
12. Pippa N., Kaditi E., Pispas S., Demetzos C. PEO-b-PCL/DPPC chimeric nanocarriers: self-assembly aspects in aqueous and biological media and drug incorporation. *Soft Matter*. 9, 4073-4082, 2013.
13. Pippa N., Merkouraki M., Pispas S., Demetzos C. DPPC:MPOx chimeric advanced Drug Delivery nanosystems (chi-aDDnSs): physicochemical and structural characterization, stability and drug release studies. *Int. J. Pharm.* 450, 1-10, 2013.
14. Pippa N., Kaditi E., Pispas S., Demetzos C. DPPC/poly(2-methyl-2-oxazoline)-grad-poly(2-phenyl-2-oxazoline) chimeric nanostructures as potential drug nanocarriers. *J. Nanopart. Res.*, 15, 1685, 2013.
15. Pippa N., Psarommati F., Pispas S., Demetzos C. The shape/morphology balance: A study of stealth liposomes *via* fractal analysis and drug encapsulation. *Pharm. Res.* In press, 2013.
16. Lúcio M., Bringezu F., Reis S., Lima J.L., Brezesinski G. Binding of nonsteroidal anti-inflammatory drugs to DPPC: structure and thermodynamic aspects. *Langmuir* 24, 4132-4139, 2008.
17. Nunes C., Brezesinski G., Pereira-Leite C., Lima J.L., Reis S., Lúcio M., NSAIDs interactions with membranes: a biophysical approach. *Langmuir*, 27, 10847-10858, 2011.

Η Θερμοτροπική Συμπεριφορά Χιμαιρικών Λιποσωμάτων ως η Μηχανιστική Εξήγηση της Αποδέσμευσης Φαρμακομορίων.

**Νατάσσα Πίπα^{1,2}, Στέργιος Πίπας²,
Κωνσταντίνος Γαρδίκης^{1,3}, Κώστας Δεμέτζος^{1,*}**

¹Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας,
Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Πανεπιστημιούπολη Ζωγράφου,
15784 Αθήνα, Ελλάδα.

²Ινστιτούτο Θεωρητικής και Φυσικής Χημείας,
Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών,
Λεωφόρος Βασ. Κωνσταντίνου 48,
11635, Αθήνα, Ελλάδα

³APIVITA, R&D Dept.,
Βιομηχανικό Πάρκο Μαρκόπουλο Μεσσηνίας,
19003, Αθήνα, Ελλάδα

Περίληψη

Στην παρούσα εργασία, μελετήσαμε την αυτό-οργάνωση χιμαιρικών νανοφορέων που αποτελούνταν από λιπίδια (DPPC) και ψευδοδισυσταδικά συμπολυμερή (MPOx) με διαφορετική σύσταση σε ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών. Η Ινδομεθακίνη (IND) ενσωματώθηκε επιτυχώς στους νανοφορείς και ο ρυθμός της αποδέσμευσής της εξαρτάται από τη σύσταση του MPOx. Παρατηρήσαμε ότι υπάρχει μια ισχυρή αλληλεπίδραση μεταξύ της συνεργασιμότητας των βιοϋλικών των παρασκευασθέντων χιμαιρικών λιποσωμάτων, όπως εκφράζεται από τα θερμοτροπικά χαρακτηριστικά των μεικτών λιποσωμάτων και τα θερμογραφήματά τους, και του ρυθμού αποδέσμευσης της IND από τους χιμαιρικούς νανοφορείς. Πιο συγκριμένα, η μεγαλύτερη συνεργατικότητα μεταξύ των βιοϋλικών αντιστοιχεί σε χαμηλότερα ποσοστά αποδέσμευσης του φαρμακομορίου. Συμπερασματικά, η θερμοτροπική συμπεριφορά των χιμαιρικών λιποσωματικών μεμβρανών είναι η μηχανιστική εξήγηση του ρυθμού αποδέσμευσης λιπόφιλων / αμφίφιλων φαρμακομορίων.

**Αλληλογραφία Καθ. Κώστας Δεμέτζος:
demetzos@pharm.uoa.gr*



ΔΕΛΤΙΟ ΤΥΠΟΥ

Διαγωνισμός Καινοτομίας και Επιχειρηματικότητας στην Υγεία «ΣΦΕΕ Innovation Project»

Αηλώσεις συμμετοχής μέχρι 1 Νοεμβρίου 2013

Τρίτη, 1 Οκτωβρίου 2013 – Με σύνθημα «**Επιβραβεύουμε την Καινοτομία, Προάγουμε την Υγεία**», ο Σύνδεσμος Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων Ελλάδος (ΣΦΕΕ), με την υποστήριξη των **Industry Disruptors – Game Changers (ID-GC)** παρουσίασε σε Συνέντευξη Τύπου τον ανοιχτό διαγωνισμό με τίτλο «**ΣΦΕΕ Innovation Project**» που στόχο έχει την ανάδειξη καινοτόμων προτάσεων στο χώρο της Υγείας. Πιο συγκεκριμένα, ο **ΣΦΕΕ θα βραβεύσει τα πιο ώριμα και καινοτόμα επιχειρηματικά σχέδια με τις περισσότερες πιθανότητες επιτυχίας**. Τα βραβεία των νικητών περιλαμβάνουν χρηματικό έπαθλο **50.000 ευρώ για τους 3 πρώτους νικητές** και πρόγραμμα συμβουλευτικής υποστήριξης σε θέματα στρατηγικής, ανάπτυξης επιχειρήσεων, πρόσβασης σε κέντρα εκπαίδευσης και έρευνας & ανάπτυξης, δικτύωσης για μεταφορά τεχνογνωσίας και δεξιοτήτων. Αυτό θα επιτευχθεί μέσω της στενής συνεργασίας με τις εταιρείες μέλη του ΣΦΕΕ, καθώς και μέσω του οικοσυστήματος «εργαλείων» του ID-GC για την στήριξη της επιχειρηματικότητας.

Την εκδήλωση στήριξαν με την παρουσία τους ο **Υφυπουργός Ανάπτυξης και Ανταγωνιστικότητας**, κος **Θανάσης Σκορδάς**, ο οποίος δήλωσε: «*Οι δύο όροι, Καινοτομία & Υγεία είναι σχεδόν ταυτόσημοι. Ο αγώνας για ποιοτικές υπηρεσίες στο χώρο της Υγείας αποκτά νόημα μόνο με επιστημονικές ανακαλύψεις ως αποτέλεσμα καινοτόμων μεθόδων και επινοήσεων και στη διάχυση αυτών των επιτευγμάτων στην αγορά ώστε να επωφελούνται οι συνάνθρωποι μας. Θεωρώ ότι η πρωτοβουλία του ΣΦΕΕ αποδεικνύει ότι ο κλάδος έχει συνειδητοποιήσει προς ποια κατεύθυνση να αναζητήσει το μέλλον. Η επένδυση στην καινοτομία και την τεχνολογία θα κάνουν το φάρμακο και γενικότερα τις υπηρεσίες υγείας ικανές να διεκδικήσουν σημαντικό μερίδιο στη διεθνή αγορά. Η καινοτομία και η τεχνολογία θα επιτρέψουν την εξωστρεφή ανάπτυξη που τόσο έχουμε ανάγκη*», όπως επίσης και ο **Υφυπουργός Υγείας**, **Αντώνης Μπέζας** ο οποίος δήλωσε: «*Νέα προσέγγιση της επιχειρηματικότητας στο χώρο της Υγείας. Η ανάπτυξη, θα προέλθει μέσω της βελτίωσης της ανταγωνιστικότητας και χωρίς την προώθηση της καινοτομίας, δεν μπορεί να υπάρξει. Στο Υπουργείο Υγείας έχουμε ολοκληρώσει μια στρατηγική με πόρους από το νέο ΕΣΠΑ και περιλαμβάνεται και πρόγραμμα για έξυπνη εξειδίκευση και προαγωγή της καινοτομίας.*»

Δικαίωμα συμμετοχής στο διαγωνισμό έχουν φυσικά πρόσωπα ή ομάδες φυσικών προσώπων ή νομικά πρόσωπα οποιασδήποτε μορφής. Μερικές από τις κατηγορίες στις οποίες καλούνται οι υποψήφιοι να καταθέσουν προτάσεις είναι οι εξής : Προγνωστικά και διαγνωστικά εργαλεία, Κυτταρικές θεραπείες, Αναγεννητική Ιατρική (Regenerative medicine), Αξιολόγηση και αξιοποίηση νέων θεραπευτικών ουσιών, Τεχνολογίες, Μεθοδολογίες και Δείκτες, Συστήματα χορήγησης φαρμάκου, Βιοτεχνολογία, Βιο-ηλεκτρονικά συστήματα, Υπολογιστική απεικόνιση και Ρομποτικές διατάξεις, Χαρακτηρισμός μοριακών μηχανισμών παθογένεσης και ανάδειξη νέων θεραπευτικών στόχων, Βιο-πληροφορική, Τηλε-ιατρική (e-

/m-health), Τεχνητά όργανα, Νανο-ιατρική, Γηριατρική, κ.α. **Η προθεσμία υποβολής των συμμετοχών είναι μέχρι την 1^η Νοεμβρίου.** Αναλυτικά οι όροι και οι προϋποθέσεις συμμετοχής του διαγωνισμού βρίσκονται στο <http://innovationproject.gr/site/>.

Εκπροσωπώντας έναν κλάδο που χαρακτηρίζεται ως «κλάδος αιχμής» για την ανάπτυξη της ελληνικής οικονομίας και έχοντας την καινοτομία ως βασικό συστατικό στοιχείο, ο ΣΦΕΕ επιχειρεί να συμβάλλει ενεργά στην υποστήριξη πρωτοπόρων ιδεών με στόχο τη δημιουργία νεοφυών επιχειρήσεων στο χώρο της Υγείας στην Ελλάδα, ως αποτέλεσμα εφαρμοσμένης έρευνας και καινοτόμων λύσεων σε προϊόντα και υπηρεσίες.

Η πρωτοβουλία αυτή του ΣΦΕΕ εντάσσεται στο πλαίσιο του προγράμματος Υπεύθυνης Δραστηριοποίησης και Ανάπτυξης του Συνδέσμου. Σε μια περίοδο κρίσης για την ελληνική κοινωνία και οικονομία, ο κλάδος της Υγείας αποτελεί όχι μόνο ένα κρίσιμο στοιχείο κοινωνικής συνοχής αλλά και ένα πεδίο ευκαιριών για την υλοποίηση του «νέου αναπτυξιακού μοντέλου», που βασίζεται στην καινοτομία, την εξωστρέφεια, την έμφαση σε κλάδους με ανταγωνιστικά πλεονεκτήματα, την υψηλή προστιθέμενη αξία, την αξιοποίηση εγχώριων ερευνητικών προσπαθειών και επιστημονικού κεφαλαίου.

«Η προσπάθεια που κάνει η Ελλάδα για την ανάκαμψη της οικονομίας της αποτελεί μια σημαντική πρόκληση για όλους και ιδιαίτερος για το φαρμακευτικό κλάδο. Γι' αυτό επιχειρούμε να συμβάλλουμε ενεργά στη στήριξη καινοτόμων προτάσεων νέων, ικανών ανθρώπων και να δώσουμε ένα μήνυμα ότι η χώρα μας μπορεί και πρέπει να αξιοποιήσει τόσο τους λαμπρούς επιστήμονες που έχει αλλά και τις καινοτόμες ιδέες τους, «φυτώρια» αυριανών επιχειρηματικών δράσεων που θα δώσουν ώθηση στην ανάπτυξη της οικονομίας και ανταγωνιστικότητας στην χώρα μας», επισημαίνει ο Πρόεδρος του ΣΦΕΕ, Κωνσταντίνος Φρουζής. Στη συνέχεια υπογράμμισε πως «οι φαρμακευτικές επιχειρήσεις γνωρίζουν πολύ καλά τη σημασία της καινοτομίας για την ανάπτυξη και την παραγωγή προστιθέμενης αξίας, ιδιαίτερα στον ευαίσθητο κλάδο της υγείας και δεν θα μπορούσαμε παρά να στηρίζουμε εμπράκτως τους ερευνητές και επιστήμονες της χώρας μας βοηθώντας τους να υλοποιήσουν την ιδέα τους στην Ελλάδα. Άλλωστε η καινοτομία είναι ο λόγος ύπαρξής μας, είναι στο DNA των εταιριών έρευνας και ανάπτυξης και αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο της φαρμακευτικής αγοράς. Αυτό που επιδιώκουμε είναι να επιβραβεύσουμε την καινοτομία, προάγοντας παράλληλα την υγεία!»

Ο ιδρυτής των Industry Disruptors - Game Changers, Μιχάλης Στάγκος, συμπληρώνει λέγοντας πως, «Σε μία περίοδο κατά την οποία η ανεργία των νέων καλπάζει σε πρωτόγνωρα για τη χώρα επίπεδα, η συνεργασία ανάμεσα στους ID – GC και τον ΣΦΕΕ προσδodκά στη δημιουργία και την λειτουργία ενός νέου επιχειρηματικού οικοσυστήματος με σκοπό να προσφέρει νέα πνοή και όραμα στην νέα γενιά. Χαιρόμαστε ιδιαίτερα για την έμπρακτη εμπιστοσύνη του ΣΦΕΕ στο έργο μας και τιμούμε αυτήν την εμπιστοσύνη με την αρωγή και την υποστήριξη μας στην ανάπτυξη της οικονομίας, ανταγωνιστικότητας και εξωστρέφειας της χώρας»

Μέλη Κριτική Επιτροπής

Πρόκειται για καταξιωμένες προσωπικότητες με μεγάλη εμπειρία σε θέματα καινοτομίας, ανάπτυξης και επιχειρηματικότητας. Προέρχονται από διάφορους τομείς όπως του κλάδου των Επιχειρήσεων, της Υγείας, της Τεχνολογίας και Εφαρμογών, των Επενδύσεων και της Ανάπτυξης Νεοφυών Επιχειρήσεων κ.ά. Πρόεδρος της Κριτικής Επιτροπής θα είναι ο Πρόεδρος του ΣΦΕΕ, κ. Κωνσταντίνος Φρουζής ενώ μεταξύ των μελών είναι οι κ.κ. **Αναστασόπουλος Σίμος** Πρόεδρος του Ελληνο-Αμερικανικού Εμπορικού Επιμελητηρίου, **Λουκίδης Γεώργιος** Δ/ντης Εργαστηρίου Ηλεκτρονικού Επιχειρείν (ELTRUN), Καθηγητής Οικονομικού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ευριπίδης Κωνσταντίνος** Πρόεδρος Λέσχης Επιχειρηματικότητας, Αντιπρόεδρος ΣΦΕΕ και Διευθύνων Σύμβουλος της GENESIS, **Κάτσος Βασίλειος** Γενικός Γραμματέας της ΠΕΦ, Πρόεδρος και Διευθύνων Σύμβουλος της ΦΑΡΜΑΤΕΝ, **Κυριαζής Χάρης** Εκτελεστικός Αντιπρόεδρος του ΣΕΒ, **Κυριακόπουλος Οδυσσεύς** Πρόεδρος του Ιδρύματος Οικονομικών & Βιομηχανικών Ερευνών, **Κύρκος Αντώνης** Senior Partner McKinsey & Company, **Λαμπρινόπουλος Κωνσταντίνος** Πρόεδρος της Ελληνικής Εταιρείας Διοικήσεως Επιχειρήσεων και Α' Αντιπρόεδρος Λέσχης Επι-

χειρηματικότητας, **Μπαρούτσου Βαρβάρα** Συντονίστρια Επιτροπής Ιατρικών Διευθυντών ΣΦΕΕ, Ιατρική Διευθύντρια της SANOFI, **Παναγούλιας Κωνσταντίνος** Αντιπρόεδρος ΣΦΕΕ, Πρόεδρος Επιτροπής Ανάπτυξης & Προστιθέμενης Αξίας ΣΦΕΕ και Αντιπρόεδρος Δ.Σ. της BIANEE, **Συρμακέλης Σωτήρης** Γενικός Διευθυντής Ομίλου Τράπεζας Πειραιώς, **Τριπόδης Νίκος** Διευθυντής Εταιρικής Στρατηγικής για το Group της NOVARTIS Switzerland, **Mikhail Karim** Αντιπρόεδρος και Διευθύνων Σύμβουλος της MSD Ελλάδας, Κύπρου, Μάλτας και **Nordkamp Erik** Πρόεδρος του Pharma Innovation Forum (PIF), Πρόεδρος & Διευθύνων Σύμβουλος της PFIZER και **Alexander Zehnder**, Διευθύνων Σύμβουλος της ROCHE.



Βασικά Στοιχεία Διαγωνισμού

- Στόχος του διαγωνισμού «SFEE Innovation Project» είναι η αναγνώριση της καλύτερης καινοτόμου ιδέας, διαμορφωμένης ήδη σε επιχειρηματικό σχέδιο, στις συγκεκριμένες κατηγορίες του κλάδου της υγείας.
- Δικαίωμα συμμετοχής στο διαγωνισμό έχουν φυσικά πρόσωπα ή ομάδες φυσικών προσώπων ή νεοσυσταθέντα νομικά πρόσωπα οποιασδήποτε μορφής. Οι συμμετέχοντες στον διαγωνισμό θα πρέπει, κατά δήλωση τους, να έχουν τα νόμιμα δικαιώματα επί της υποβαλλόμενης υποψηφιότητας, ήτοι επί του επιχειρηματικού τους σχεδίου.
- Διακεκριμένη Επιτροπή Αξιολόγησης, με διεθνή εμπειρία σε νευραλγικούς τομείς της οικονομίας (Επιχειρήσεων, Υγείας, Τεχνολογίας και Εφαρμογών, Επενδύσεων και Ανάπτυξης νεοφυών επιχειρήσεων), θα αξιολογήσει το σύνολο των προτάσεων με την ολοκλήρωση της υποβολής. Οι τελικοί νικητές θα βραβευτούν σε ειδική, ανοικτή για το κοινό, τελετή στο πλαίσιο των δράσεων της Παγκόσμιας Εβδομάδας Επιχειρηματικότητας, στα τέλη Νοεμβρίου 2013.

Η ανάπτυξη συνεργασιών και δικτύωσης, στην Ελλάδα και το εξωτερικό, ανάμεσα σε ερευνητές, νέους επιχειρηματίες, φορείς καινοτομίας, θεσμικούς φορείς, μεγάλες επιχειρήσεις και μέλη της επενδυτικής κοινότητας των επιλεγμένων σχημάτων και ιδεών, αποτελούν προτεραιότητα της πρωτοβουλίας «SFEE Innovation Project» του Συνδέσμου Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων Ελλάδας.

Ο Διαγωνισμός τελεί υπό την Αιγίδα του Υπουργείου Ανάπτυξης & Ανταγωνιστικότητας και του Υπουργείου Υγείας.

Δηλώσεις μελών Κριτικής Επιτροπής

Σίμος Αναστασόπουλος,

Πρόεδρος του Ελληνο-Αμερικανικού Εμπορικού Επιμελητηρίου:

«Ο διαγωνισμός αυτός αποτελεί την απάντηση και συμμετοχή του ΣΦΕΕ στην εθνική πρόσκληση για συστράτευση του επιχειρηματικού κόσμου στην πορεία για την ανάπτυξη, την ανταγωνιστικότητα και την εξωστρέφεια. Στην πορεία για τη δικαίωση του νέου αναπτυξιακού προτύπου που επέλεξε η χώρα. Αποτελεί έμπρακτη απάντηση σε όλους εκείνους που βιάζονται να υποβαθμίσουν την προσπάθεια της χώρας και του χώρου της Υγείας να αλλάξει τις οργανωτικές της δομές και να βρει για πρώτη φορά την δημοσιονομική της ισορροπία, βιαστικά προεξοφλώντας το μέλλον της.»

Κωνσταντίνος Ευριπίδης,

Πρόεδρος Λέσχης Επιχειρηματικότητας, Αντιπρόεδρος ΣΦΕΕ και Διευθύνων Σύμβουλος της GENESIS:

«Με την πρωτοβουλία αυτή φιλοδοξούμε να στηρίξουμε ενεργά την ελληνική επιχειρηματικότητα και καινοτομία στον κλάδο της υγείας, καθώς πιστεύουμε πραγματικά ότι στον τόπο μας δε λείπουν οι ιδέες, αλλά οι ευκαιρίες για να γίνουν αυτές πράξη. Στοχεύουμε λοιπόν να στηρίξουμε τους Έλληνες επιστήμονες, ώστε να εφαρμόσουν τις πρωτοποριακές τους ιδέες και να τους δώσουμε χειροπιαστές λύσεις για να υλοποιήσουν τα επιχειρηματικά τους σχέδια.»

Σωτήρης Συρμακέζης,

Γενικός Διευθυντής Ομίλου Τράπεζας Πειραιώς:

«Στην Τράπεζα Πειραιώς δίνουμε έμφαση στην καινοτομία και αυτό αποδεικνύεται από τη δραστηριότητα μας στην ηλεκτρονική τραπεζική. Έχουμε επενδύσει, επίσης, στην επιχειρηματικότητα μέσω των επενδυτικών κεφαλαίων PJ Jeremie Tech Catalyst και TANEO.»

Βασίλειος Κάτσος,

Γενικός Γραμματέας της ΠΕΦ, Πρόεδρος και Διευθύνων Σύμβουλος της ΦΑΡΜΑΤΕΝ:

«Προσωπικά, πιστεύω πως αυτός ο διαγωνισμός, είναι μία χρυσή ευκαιρία για να κρατήσουμε τα λαμπρά μυαλά της χώρας μας στην Ελλάδα. Σε μία εποχή απώλειας προσανατολισμού και κρίσης - όπως αυτή που διανύουμε - το όραμα αποτελεί πυξίδα για όλους. Η κοινή πίστη, δηλαδή, σε συγκεκριμένους στόχους και μέσα επίτευξης. Η ανάδειξη της προοπτικής ως στοιχείου ύπαρξης και δημιουργίας. Η προσπάθεια για το αύριο, σήμερα.»

Erik Nordkamp,

Πρόεδρος του Pharma Innovation Forum (PIF), Πρόεδρος & Διευθύνων Σύμβουλος της PFIZER:

«Ελπίζω, ότι αυτή η πρωτοβουλία θα αποτελέσει καταλύτη, ώστε να αρχίσουμε να σκεφτόμαστε τις καινοτόμες ευκαιρίες και να καταστήσουμε την καινοτομία σε βασικό στοιχείο του πολιτισμού μας.»

Για περισσότερες πληροφορίες μπορείτε να απευθυνθείτε
στην κα **Ναταλία Τουμπανάκη**, Διευθύντρια Επικοινωνίας ΣΦΕΕ.
E-mail: natalia.toubanaki@sfee.gr, τηλ.: 6947936708, 210 6891101

Νέα των Φαρμακευτικών Συλλόγων

Προς μεγάλη μας χαρά, το τελευταίο διάστημα, διανύουμε μια νέα εποχή, όπου η «Φαρμακευτική» βρήκε πολύ ζεστή αποδοχή από τους Φαρμακευτικούς Συλλόγους, με αποτέλεσμα εκτός του να αποστέλλεται ηλεκτρονικά στα e-mails των μελών-φαρμακοποιών των Συλλόγων, να φιλοξενείται και στις ιστοσελίδες τους.

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τους Προέδρους των Συλλόγων, τα μέλη, αλλά και όσους συμμετείχαν σε αυτή την προσπάθεια μέχρι τώρα. Σας ενθαρρύνουμε να μας αποστέλλετε νέα σχετικά με τους Συλλόγους ή επιστημονικά άρθρα, τα οποία μετά από έγκριση της Συντακτικής Επιτροπής, θα δημοσιεύονται σε επόμενο τεύχος.

Σκοπός μας μέσα από αυτή τη διαδικασία, είναι η προώθηση της επιστημονικής γνώσης και έρευνας σε ό,τι αφορά την Φαρμακευτική επιστήμη. Ειδικά μετά τις εξελίξεις στον κλάδο της υγείας, η ενεργή συμμετοχή σας είναι άκρως απαραίτητη και χρήσιμη.

Σας διαβεβαιώνουμε ότι η «Φαρμακευτική» θα συνεχίσει να αποτελεί χρήσιμο εργαλείο στα χέρια του φαρμακοποιού, όπως έχει επιτύχει επί σειρά ετών.

Ευχαριστούμε τους παρακάτω Φαρμακευτικούς Συλλόγους για την άμεση ανταπόκρισή τους ως προς την ανάρτηση της «Φαρμακευτικής» στις ιστοσελίδες τους:

- | | |
|---------------------------------------|---------------------|
| 1. Πανελλήνιος Φαρμακευτικός Σύλλογος | 15. Φ.Σ. Λασιθίου |
| 2. Φ.Σ. Αργολίδας | 16. Φ.Σ. Λέσβου |
| 3. Φ.Σ. Αρκαδίας | 17. Φ.Σ. Λιβαδειάς |
| 4. Φ.Σ. Γρεβενών | 18. Φ.Σ. Μεσσηνίας |
| 5. Φ.Σ. Έβρου | 19. Φ.Σ. Ξάνθης |
| 6. Φ.Σ. Ζακύνθου | 20. Φ.Σ. Πρέβεζας |
| 7. Φ.Σ. Ηρακλείου | 21. Φ.Σ. Ρεθύμνου |
| 8. Φ.Σ. Θεσσαλονίκης | 22. Φ.Σ. Σερρών |
| 9. Φ.Σ. Καστοριάς | 23. Φ.Σ. Τρικάλων |
| 10. Φ.Σ. Κέρκυρας | 24. Φ.Σ. Φλώρινας |
| 11. Φ.Σ. Κοζάνης | 25. Φ.Σ. Χαλκιδικής |
| 12. Φ.Σ. Κορινθίας | 26. Φ.Σ. Χανίων |
| 13. Φ.Σ. Κυκλάδων | 27. Φ.Σ. Χίου |
| 14. Φ.Σ. Λάρισας | |

Για περαιτέρω πληροφορίες και διευκρινίσεις, επικοινωνήστε μαζί μας στο am@zita-congress.gr ή στο 211 100 1764.

Φαρμακευτικός Σύλλογος Λέσβου

Διημερίδα Φ.Σ. Λέσβου, 14-15/9/2013, με θέμα:

«Οι εξελίξεις στη φαρμακευτική αγορά και η πορεία του Ελληνικού Φαρμακείου στις νέες συνθήκες»



Με μεγάλη συμμετοχή των φαρμακοποιών της Λέσβου διοργανώθηκε ακόμα μια εκπαιδευτική Διημερίδα του συλλόγου μας, στα πλαίσια της «Δια βίου» εκπαίδευσης, που εφαρμόζεται εδώ και χρόνια από το σύλλογο μας.

Η πολύ ενδιαφέρουσα θεματολογία και η συμμετοχή αξιόλογων ομιλητών, κράτησε αμείωτο το ενδιαφέρον για όλους τους συμμετέχοντες φαρμακοποιούς.

Ο Φαρμακευτικός Σύλλογος Λέσβου θα ήθελε να ευχαριστήσει τους αξιότιμους ομιλητές που παραβρέθηκαν, όπως και τους χορηγούς: ELPEN, LIBYTEC, PHARMATHEN, Frezyderm, Karabinis medical, Galenica – Olvos, Menarini diagnostics & Power Health, που με την οικονομική τους στήριξη συνέβαλαν στη πραγματοποίηση της.

Τηλεοπτικό σποτ του Φαρμακευτικού Συλλόγου Λέσβου



Ο Σύλλογος μας για να προάγει τις πωλήσεις καλλυντικών και παραφαρμακευτικών προϊόντων μέσω των φαρμακείων μας, μεταδίδει διαφημιστικό σποτ σε όλα τηλεοπτικά μέσα του νομού Λέσβου.

Θα ακολουθήσουν και άλλα διαφημιστικά σποτ, σε στοχευόμενα προϊόντα (πάνες ακράτειας κτλ), που διατίθενται και από άλλα κανάλια διανομής, σε μια προσπάθεια επανάκτησης της χαμένης ύλης από τα φαρμακεία μας.

Το Τηλεοπτικό Σποτ μπορείτε να το δείτε στην ιστοσελίδα του συλλόγου: www.fsl.gr

Φαρμακευτικός Σύλλογος Χανίων

Ημερίδα Φ.Σ. Χανίων, 14/9/2013, με θέμα:

«Εισαγωγή στη βασική ΚΑΑ – Ενεσοθεραπεία»

Η ημερίδα με θέμα «Εισαγωγή στη βασική ΚΑΑ – ενεσοθεραπεία» είχε σαν στόχο να εκπαιδεύσει πάνω στην ενεσοθεραπεία, δίνοντας πιστοποιητικά στους συμμετέχοντες φαρμακοποιούς είτε υπάλληλους φαρμακείων. Την ημερίδα διοργάνωσε η Φαρμακευτική Εταιρεία Ελλάδος με τον Φαρμακευτικό Σύλλογο Χανίων ενώ εκπαιδευτές ήταν ομάδα γιατρών και νοσηλευτών από την Μοναδα Εντατικής του Σισμανογλείου.

Ο πρόεδρος της Φ.Ε.Ε. κ.Βλασσόπουλος τόνισε ότι ο φαρμακοποιός πρέπει να βγει και εκτός πάγκου για να αναδείξουμε τον κοινωνικό μας ρόλο πρωτίτως με όλες οι υπηρεσίες υγείας που παρέχουμε και μέσα σε αυτές τις παροχές είναι και η ενεσοθεραπεία. Ενώ σε άλλες χώρες της Ευρώπης υπάρχει νομοθετικό πλαίσιο για την ενεσοθεραπεία στο φαρμακείο στην Ελλάδα αυτό δυστυχώς δεν συμβαίνει. Νομίζουμε ότι με τις κατάλληλες παρεμβάσεις που θα γίνουν μέσω των Φαρμακευτικών Συλλόγων ή από το Πανεπιστήμιο μέσα, να ασκηθεί μια πίεση στο Υπουργείο Υγείας και Παιδείας έτσι ώστε να αυτή να νομιμοποιηθεί.

Όπως ανέφερε ο πρόεδρος του Φ.Σ. Χανίων κ. Βάμβουκας «η ενεσοθεραπεία είναι ο τρόπος που κάθε φορά κάνουμε μια ένεση είτε αυτή είναι ενδομυϊκή είτε υποδόρια. Διότι η διαδικασία και ο τρόπος πρέπει να είναι συγκεκριμένος και να υπάρχει η σωστή γνώση. Μετά από αυτό το σεμινάριο οι φαρμακοποιοί θα είναι πιστοποιημένοι. Ωστόσο, το συγκεκριμένο σεμινάριο δεν έχει σκοπό μόνο να εκπαιδεύσει τους συμμετέχοντες φαρμακοποιούς και βοηθούς φαρμακοποιών στην ενεσοθεραπεία, αλλά να κάνει και μια εισαγωγή στα βασικά της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης, κάτι που είναι πολύ χρήσιμο, διότι διαχέεται γνώση σε έναν τομέα επείγουσας ανάγκης για περιστατικά όπως έμφραγμα, πνιγμός κ.λ.π.»

Ο γραμματέας του Φ.Σ.Χανίων κ. Κατσαράκης σημείωσε ότι η καθημερινή πρακτική στο φαρμακείο βάζει το φαρμακοποιό σε θέση εκπαιδευτή του ασθενούς στην αυτοθεραπεία με βιταμινούχες, αντιπηκτικές, αντιαλλεργικές, αντιβιοτικές, αντιτετανικές κ.α. ενέσεις ενώ για παράδειγμα ο αντιγριπικός εμβολιασμός απασχολεί κάθε χρόνο το φαρμακείο. Εκ των πραγμάτων λοιπόν ο φαρμακοποιός πρέπει να κατέχει το αντικείμενο της ενεσοθεραπείας έστω και αν δεν το διδάχτηκε στη σχολή της Φαρμακευτικής, όπως επίσης πρέπει να διαθέτει τις απαραίτητες γνώσεις για να βοηθήσει ένα συνάνθρωπο με λιποθυμικό επεισόδιο.



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΗΜΕΡΙΔΑ
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΒΑΣΙΚΗ ΚΑΑ - ΕΝΕΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
9:30-10:00 : Εγγραφές
10:00-10:30 : Χαιρετισμοί
Ν.Βλασσόπουλος (Φαρμακοποιός, Πρόεδρος Φ.Ε.Ε.)
Αν.Βάμβουκας (Πρόεδρος Φαρμακευτικού Συλλόγου Χανίων)

Α' ΣΥΝΕΔΡΙΑ:
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΒΑΣΙΚΗ ΚΑΑ - ΛΙΠΟΘΥΜΙΚΟ ΕΠΙΣΟΔΙΟ
Συντονιστές:
Ν.Βλασσόπουλος (Φαρμακοποιός, Πρόεδρος Φ.Ε.Ε.)
Αν.Βάμβουκας (Πρόεδρος Φαρμακευτικού Συλλόγου Χανίων)
10:30-11:00
Εισαγωγή στη Βασική ΚΑΑ (Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση)
- Αντιμετώπιση Λιποθυμικού επεισοδίου
Εισηγήτρια: Μ.Κοκολάκη
(Ανασθησιολόγος, Διευθύντρια Ιατρός Ε.Σ.Υ. Τμήματος Ανασθησιολογίας & Ιατρείου Πόνου "Σισμανόγλειο" Γ.Ν.Α.)
Β' ΣΥΝΕΔΡΙΑ: ΕΝΕΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ
Συντονιστές:
Μπ. Ραϊτίσιου
(Εντατικολόγος-Χειρουργός, Ε.Α' Μ.Ε.Θ. "Σισμανόγλειο" Γ.Ν.Α.)
Εμμανουήλ Κατσαράκης
(Γραμματέας Φαρμακευτικού Συλλόγου Χανίων)
11:00-11:15 Ιστορική αναδρομή της σύριγγας και της βελόνης
Εισηγητής: Σπ. Κορώνης
(Χειρουργός Οδοντίατρος, Πτυχιούχος Ε.Κ.Π.Α., Μέλος Φ.Ε.Ε.)

11:15-12:00 Βασικές αρχές ενεσοθεραπείας
• Διαφορές μεταξύ υποδόριας και ενδομυϊκής ένεσης
• Τεχνικές εκτέλεσης • Ανεπιθύμητες ενέργειες
• Συμβάματα και επιπλοκές
Εισηγητής: Ε. Γιασασόπουλος
(Νοσηλεύτης MSc, Υπ. Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Προϊστάμενος Α Χειρουργικής & Θωρακ/κής Κλινικής "Σισμανόγλειο" Γ.Ν.Α.)
12:00-12:15 Νομικά διλήμματα
κατά την άσκηση ενεσοθεραπείας από φαρμακοποιούς
Εισηγητής: Π. Θεοδοσίου
(Ιατρός, Διευθύντης Ε.Σ.Υ., Γ.Ν.Α. "Τ.Γεννημάς")
12:15 - 12:45 Διόλειμμα
12:45-14:30 ΠΡΑΚΤΙΚΗ ΑΣΚΗΣΗ ΣΤΗΝ ΕΝΕΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ
Κλινική άσκηση σε προσομοιωτές ανά ομάδες
Εκπαιδευτές:
Μ. Κοκολάκη - Ε. Γιασασόπουλος - Μπ. Ραϊτίσιου
Ρούμπου Νίκα Διονυσία - Ν.Βλασσόπουλος - Σπ. Κορώνης



30 years of excellence, inspiration, efficiency
Congresses & Events / Travels / Associations



ISO 9001
ISO 14001

We inspire results

1st klm Peanias-Markopoulou Avenue, 19002, Peania, T: +30 211 1001 777, F: +30 210 6642 116

info@zita-congress.gr, www.zita-congress.gr

transit ELUSANES

Συμπλήρωμα διατροφής
Ακακία-Δαμάσκηνο-Οξυφόνικας
(tamarin)
100% φυσικής προέλευσης

URISANOL gelules

Συμπλήρωμα διατροφής
Cranberry
36 mg προανθοκυανιδινών



» Δύο νέα προϊόντα

από την



Pierre Fabre
FARMAKA S.A.

Για πληροφορίες επικοινωνήστε με την εταιρία
Τηλ.: 210 72 34 582

