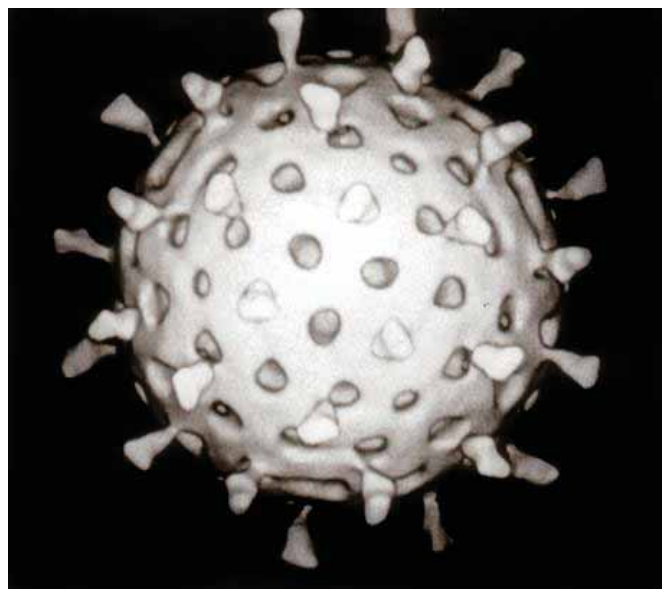




ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΝΑΝΟ-ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

Η ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ Η ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ ΤΩΝ ΕΜΒΟΛΙΩΝ.



Κωνσταντίνος Ν. Δεμέτζος
Καθηγητής

Φαρμακευτικής Τεχνολογίας και Νανο-τεχνολογίας

Διευθυντής Εργαστηρίου της Φαρμακευτικής Τεχνολογίας
Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Πρόεδρος της Ελληνικής Φαρμακευτικής Εταιρείας (ΕΦΕ)
Βραβείο Ακαδημίας Αθηνών, 2018



Η ΑΝΑΓΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΝΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΑΛΛΑ, ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ, ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΟΦΕΙΛΕΤΑΙ ΣΤΗΝ ΔΙΑΠΙΣΤΩΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΕΞΕΛΙΞΕΩΝ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΚΟΙΝΩΝΙΑ

ΓΗΡΑΝΣΗ ΤΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ

Ο αριθμός των άνω των 65+ ετών (The population in the European Region is ageing rapidly and it is predicted that the number of people aged will almost double over) **τα επόμενα 50 χρόνια θα αυξηθεί από 85 εκ. το 2008 σε 151 εκ. το 2060**

ΑΥΞΗΣΗ ΤΩΝ ΧΡΟΝΙΩΝ ΝΟΣΩΝ

In addition to ageing, poor dietary habits and lack of physical activity, are also contributing to the burden of chronic disease, with approximately
.....50% του Ευρωπαϊκού πληθυσμού θεωρούνται υπέρβαροι ή παχύσαρκοι..... Τα επόμενα 10 χρόνια ο διαβήτης Τύπου 2 θα αποτελεί συνήθη νόσο σε παιδιά Σε συνδυασμό με την γήρανση του πληθυσμού και την παχυσαρκία θα οδηγήσουν σε σημαντικά προβλήματα.

ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΟΝ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΟ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΟ ΧΑΡΤΗ

.....Climate and environmental change are also driving shifts in the geographical distribution of diseases.

.....νόσοι όπως HIV και φυματίωση (Tuberculosis (TB)) στις ανεπτυγμένες χώρες σχετίζονται άμεσα με τις αλλαγές στον δημογραφικό χάρτη. Η φυματίωση (TB) θεωρείται η δεύτερη μολυσματική νόσος (infectious disease) στην Ευρώπη.



The right prevention and
treatment for the right patient at
the right time

Outline Strategic Research Agenda for a
biomedical research public private partnership
under Horizon 2020



Οι νόσοι με προτεραιότητα στην αντιμετώπισή τους σύμφωνα με την ευρωπαϊκή στρατηγική για την υγεία

- Antimicrobial resistance,
- Osteoarthritis,
- Cardiovascular diseases,
- Diabetes,
- Neurodegenerative diseases,
- Psychiatric diseases,
- Respiratory diseases,
- Autoimmune diseases,
- Ageing- associated diseases/conditions,
- Cancer,
- Orphan Disease



ΝΕΩΝ ΙΩΝ ΑΛΛΑ ΚΑΙ ΝΕΩΝ ΠΙΚΩΝ ΣΤΕΛΕΧΩΝ ΛΟΓΩ ΑΛΛΑΓΩΝ
ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΓΟΝΙΚΩΝ ΜΑΚΡΟΜΟΡΙΩΝ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ

Τι έχει αλλάξει?

- ▶ Μεγάλη εξέλιξη των επιστημονικών μας γνώσεων
- ▶ Νέες τεχνολογίες
- ▶ Ενημερωμένοι ασθενείς
- ▶ Πρόσβαση σε νέες πηγές ενημέρωσης



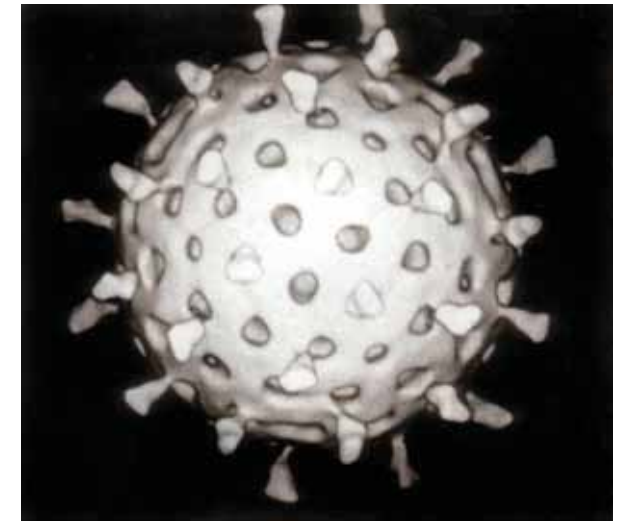


«Η πρόσβαση σε πηγές **καθαρού νερού** και η χρήση των **εμβολίων**, κυρίως μέσω των εθνικών προγραμμάτων εμβολιασμού, είχαν σημαντική συμβολή στην παγκόσμια δημόσια υγεία »

Τα **εμβόλια** αποτελούν βιολογικά προϊόντα τα οποία **αυξάνουν την ανοσογονικότητα** (παραγωγή αντισωμάτων) του οργανισμού απέναντι σε συγκεκριμένους νοσογόνους παράγοντες. Ένα τυπικό εμβόλιο περιέχει βιο-υλικό (π.χ. πρωτεΐνες δηλ. ανοσοενισχυτικούς παράγοντες). Το 'βιο-υλικό' δημιουργεί '**μνήμη**' στο **ανοσοποιητικό σύστημα** με τους **ανοσο ενισχυτικούς παράγοντες** που μεταφέρει ώστε να δημιουργηθούν αντισώματα κατάλληλα η '**μνήμη**' των οποίων θα οδηγήσει στην καταστροφή των πραγματικών ιών όταν ο ανθρώπινος οργανισμός μολυνθεί

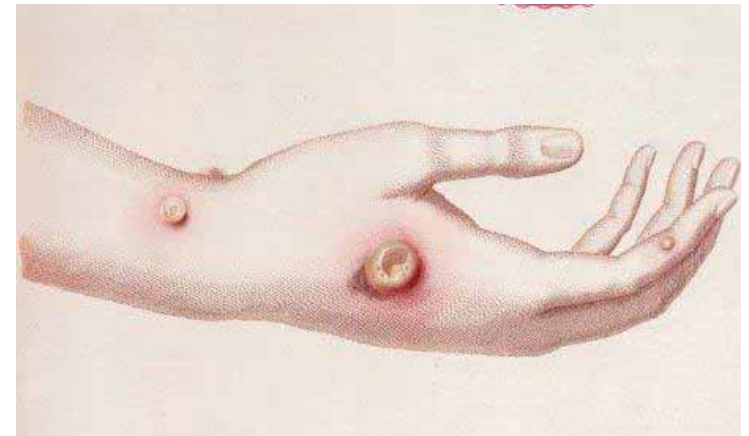
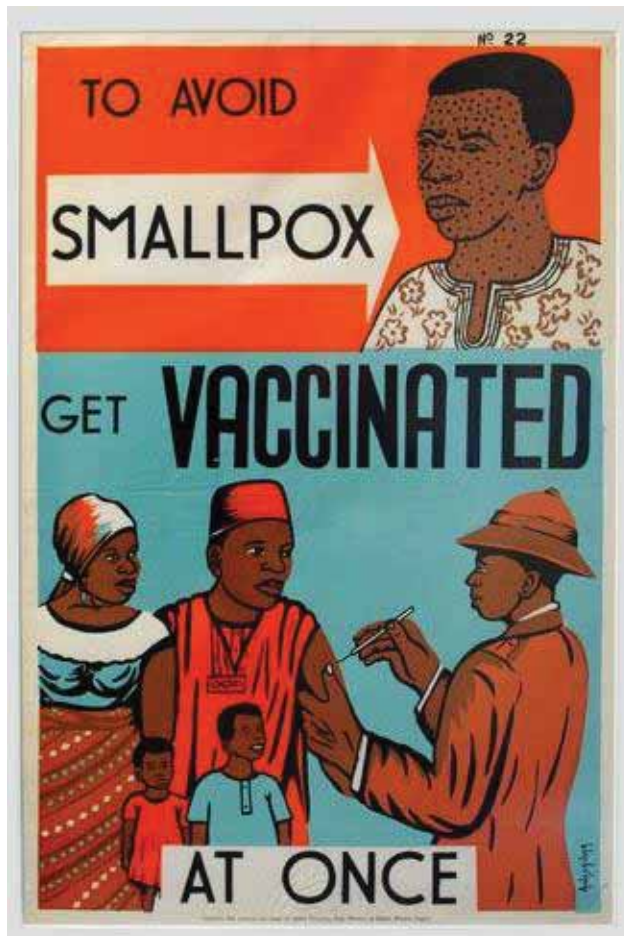
Ο **ιός** είναι ένας διηθητικός βιολογικός παράγοντας που **αναπαράγεται** στο εσωτερικό των **κυττάρων ξενιστών**. Όταν ένα κύτταρο-ξενιστής μολυνθεί από έναν ιό, αναγκάζεται να παράγει πολλές χιλιάδες πανομοιότυπα αντίγραφα του αρχικού ιού, με εξαιρετικά μεγάλη ταχύτητα. Σε αντίθεση με τα περισσότερα έμβια όντα, οι ιοί δεν έχουν κύτταρα που διαιρούνται • νέοι ιοί συναρμολογούνται μέσα στο μολυσμένο κύτταρο. Πάνω από 5000 είδη ιών έχουν ανακαλυφθεί.^[1]

Η προέλευση των ιών είναι άγνωστη: μερικοί μπορεί να έχουν **εξελιχθεί** από **πλασμίδια**- κομμάτια DNA που μπορούν να μετακινούνται μεταξύ κυττάρων- ενώ άλλοι μπορεί να έχουν εξελιχθεί από βακτήρια. Ένας ιός αποτελείται από δύο ή τρία μέρη: το **γονιδίωμα**, που κατασκευάζεται από **DNA** ή **RNA**, **μακρομόρια** που μεταφέρουν γενετικές πληροφορίες, **πρωτεϊνικό κέλυφος** που προστατεύει τα γονίδια και σε μερικούς ιούς ένα **περίβλημα** λιπιδίων που τους περιβάλλει και τους προστατεύει όταν δεν βρίσκονται μέσα σ'ένα κύτταρο ξενιστή. Οι ιοί διαφέρουν στο σχήμα από απλοί ελικοειδείς και εικοσαεδρικοί μέχρι πιο πολύπλοκες δομές. Οι ιοί είναι περίπου όσο το 1/100 του μεγέθους των **βακτηρίων**. Θα χρειάζονταν 30.000 μέχρι 750.000 ιοί στη σειρά για να φτάσουν το 1 εκατοστό (0,39 in).



Χρήση εμβολίων στην αντιμετώπιση, την πρόληψη και σε μερικές περιπτώσεις ακόμα και στην εξάλειψη
διαφόρων νόσων

ευλογία: η μόνη ανθρώπινη λοίμωξη που έχει ολοκληρωτικά εξαλειφθεί





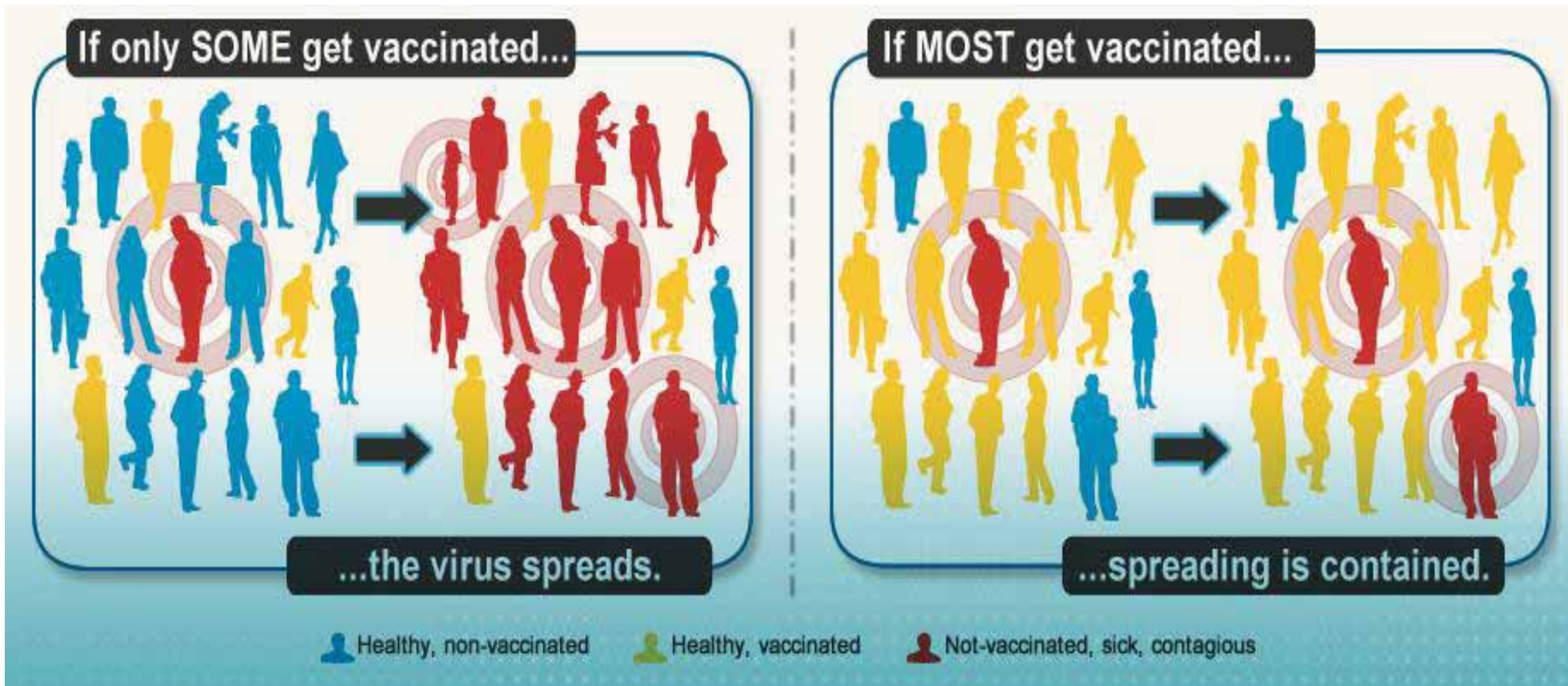
World Health Organization

A vaccine is a biological preparation that improves immunity to a particular disease. **A vaccine typically contains an agent that resembles a disease-causing microorganism**, and is often made from weakened or killed forms of the microbe, its **toxins** or one of its **surface proteins**. **The agent stimulates the body's immune system** to recognize the agent (**i.e. vaccine**) as foreign, destroy it, and "**remember**" it, so that the immune system can more easily recognize and destroy any of these microorganisms that it later encounters.



Κέντρα ελέγχου και πρόληξης ασθενειών των ΗΠΑ

(Centers for Disease Control and Prevention 1600 Clifton Road Atlanta, GA 30329-4027, USA)



Αν περιορισμένος αριθμός υγιών ανθρώπων έχουν εμβολιασθεί υπάρχει διασπορά του ιού

Αν οι περισσότεροι έχουν εμβολιασθεί η διασπορά του ιού περιορίζεται

I. Βασικές έννοιες - Ορισμοί

Αντιγόνο (Antigen): ουσία που συνδέεται ειδικά με τον επιφανειακό υποδοχέα των Τ λεμφοκυττάρων και μπορεί να αποτελέσει στόχο της ανοσολογικής απάντησης

Ανοσογόνο (Immunogen): βιο-μόριο η ουσία η οποία μπορεί να προκαλέσει την παραγωγή αντισωμάτων ή/και δραστικών Τ λεμφοκυττάρων, δηλ. επάγει ανοσολογική απάντηση

Ανοχογόνο (Tolerogen): ουσία που δεν μπορεί να ενεργοποιήσει ικανό αριθμό λεμφοκυττάρων και επάγει ανοχή. Αποτυγχάνει να προκαλέσει ειδική ανοσολογική απάντηση αλλά και αναστέλλει την λεμφοκυτταρική ενεργοποίηση σε μεταγενέστερες χορηγήσεις του ανοσογόνου

Μας ενδιαφέρει η ανοσολογική απάντηση και η επαγωγή ανοσολογικής απάντησης

Ανοσολογική απάντηση – ανοχή - άγνοια

Ενεργοποίηση



+

Ανοσογόνο
αντιγόνο



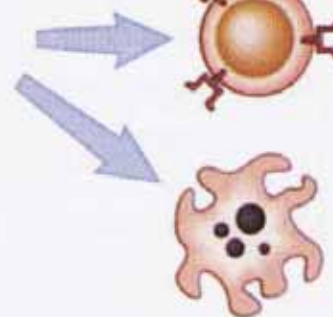
Πολλαπλασιασμός
και διαφοροποίηση

Ανοχή



+

Ανοχογόνο
αντιγόνο



Ανεργία
(λειτουργική αδυναμία
απάντησης)

Απόπτωση:
(κυτταρικός θάνατος)

Άγνοια



+

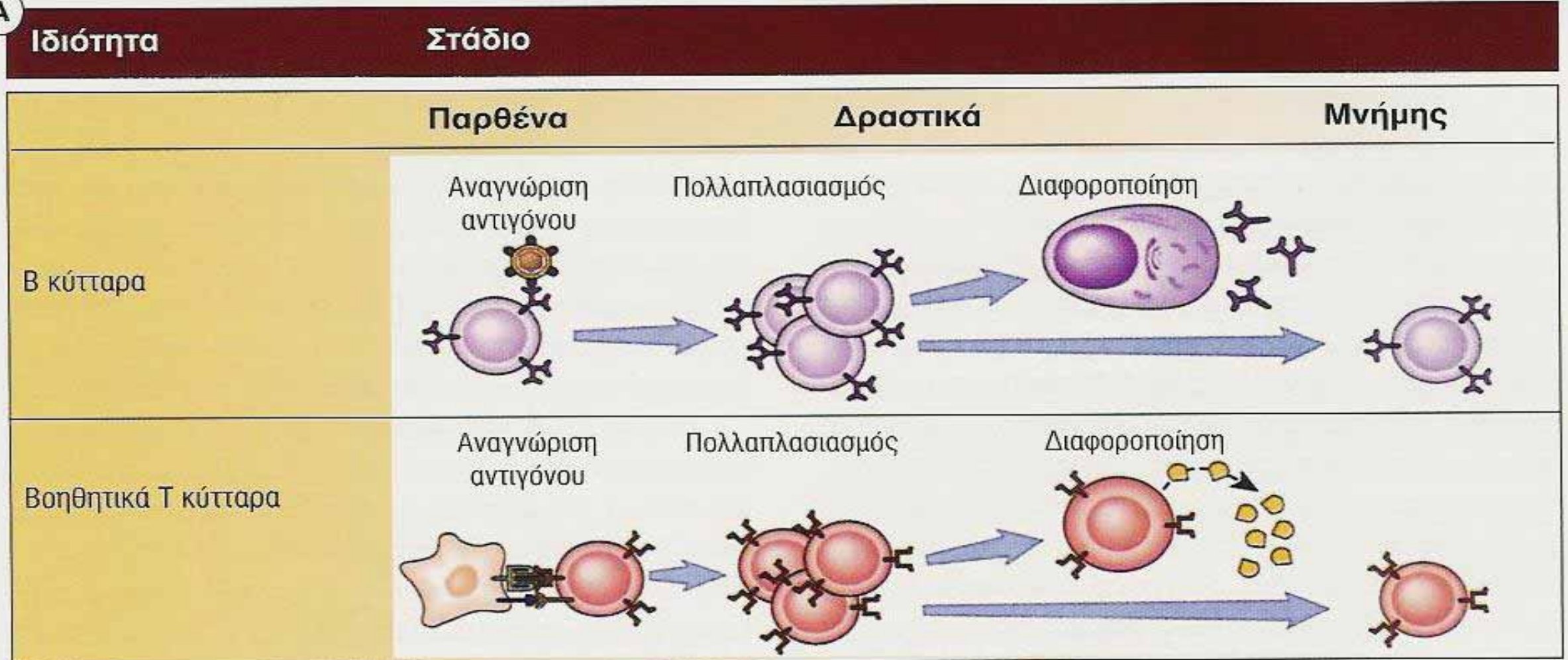
Μη ανοσογόνο
αντιγόνο



Καμία απάντηση

Ανοσογονικότητα των αντιγόνων

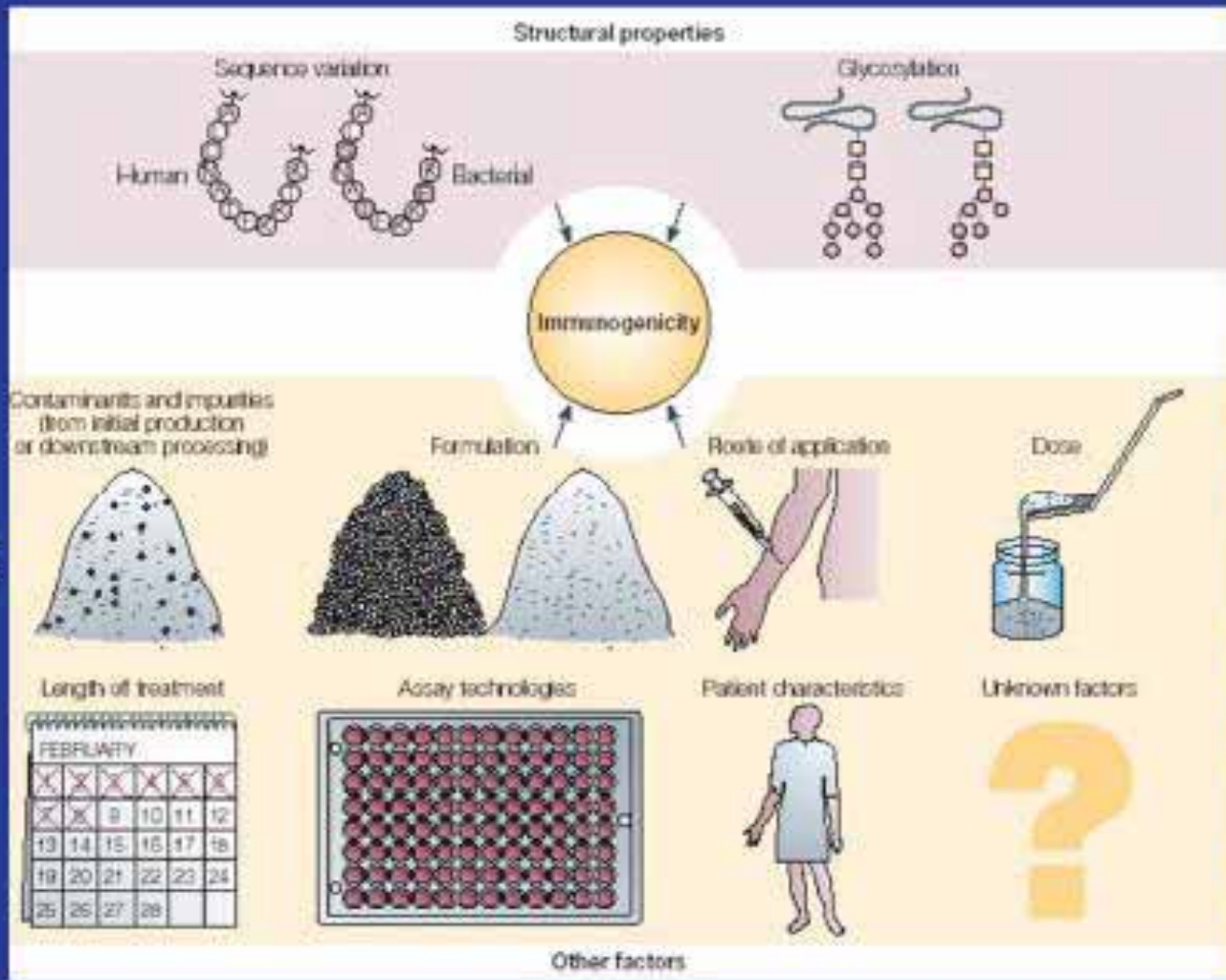
A



Τι επηρεάζει την ανοσογονικότητα ενός βιο-μορίου

- Πολλοί παράγοντες συντελούν στην ανάπτυξη ανοσογονικότητας

Δομικές
ιδιότητες



Ιδιότητες
του προϊόντος

Χρονική
διάρκεια
θεραπείας

Οδός & συχνότητα
χορήγησης

Χαρακτηριστικά
Ασθενή (γονότυπος)

Άγνωστοι παράγοντες

Η σημασία της δομής ανοσογονικών βιο-μορίων

πρωτεΐνες και πολυσακχαρίτες



ανοσογονικά μόρια

λιπίδια και νουκλεϊκά οξέα



μη ανοσογονικά μόρια

συνθετικά πολυπεπίδια



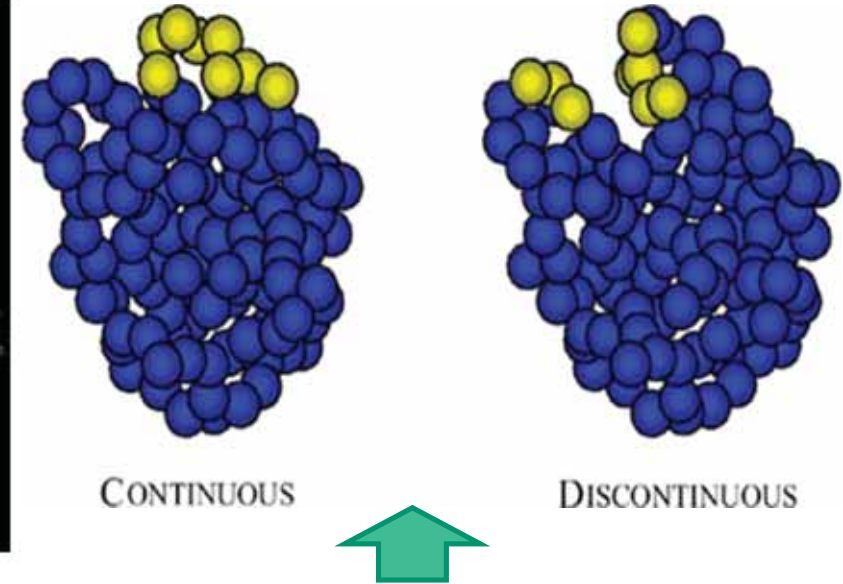
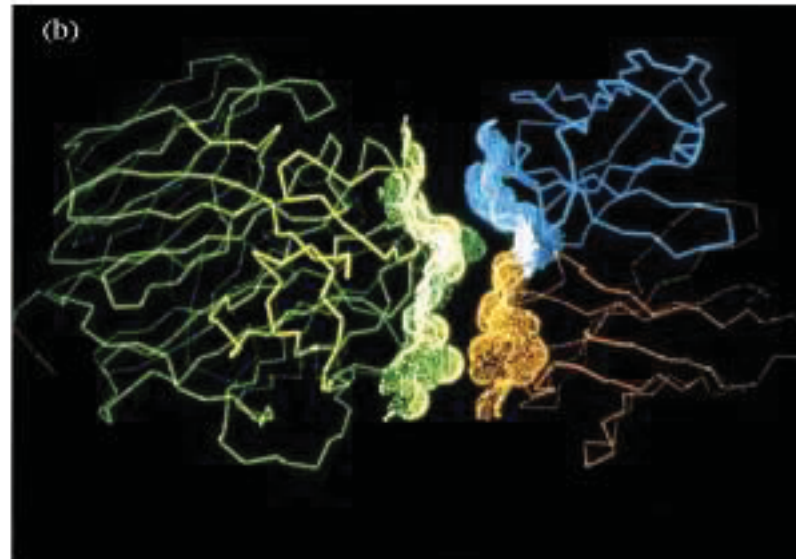
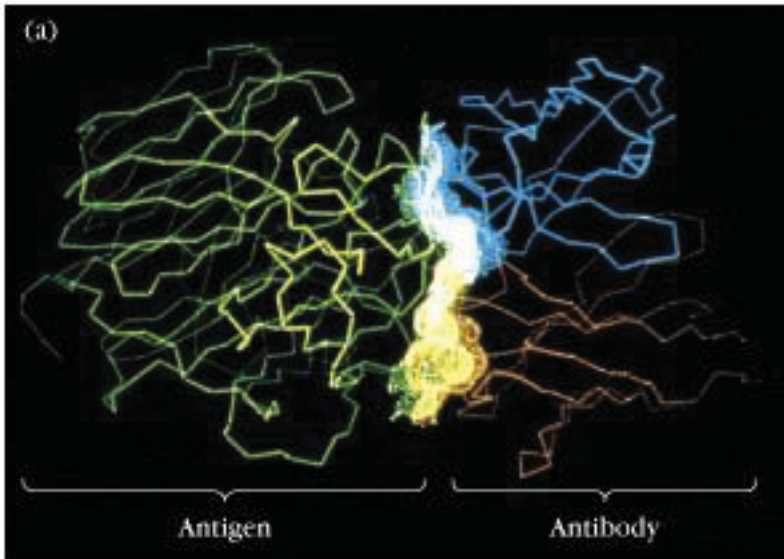
ανοσογονικά μόρια

συνθετικά πολυπεπίδια



μη ανοσογονικά μόρια

Η συμπληρωματική σχέση αντιγόνου-αντισώματος



- σχέση «κλειδιού-κλειδαριάς»
- 15-22 αμινοξέα του Ag συνδέονται με το Ab
- σύνδεση με δεσμούς H^+ , ιονικές και υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις

Η σημασία του διαμορφωτικού πολυμορφισμού της επιφάνειας των λεμφοκυττάρων για την σύνδεση τους με ανοσογόνο (ανοσογονικό βιο-μόριο) και την προαγωγή ανοσολογικής απάντησης μέσω της ενεργοποίησης παραγωγής T-λεμφοκυττάρων



Influenza (Flu)



8.5% of the U.S. population (~27 million people)

CDC estimates that, from October 1, 2018 through February 9, 2019, there have been:

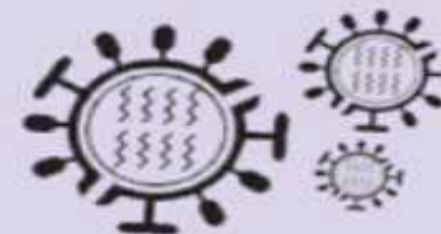
15.4 million - 17.8 million
flu **illnesses**



184,000 - 221,000
flu **hospitalizations**



11,600 - 19,100
flu **deaths**

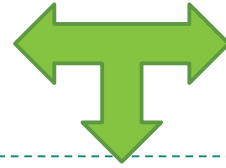


*These estimates are preliminary and based on data from CDC's weekly influenza surveillance reports summarizing key influenza activity indicators.

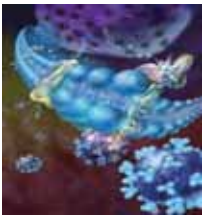
2018-2019 U.S. Flu Season: Preliminary Burden Estimates



ΝΑΝΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ



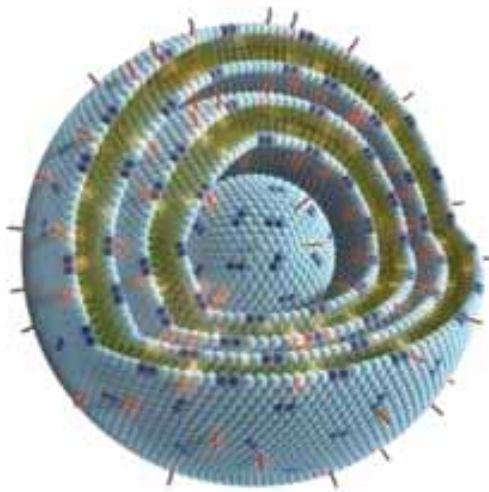
ΕΜΒΟΛΙΑ



Nano-vaccines

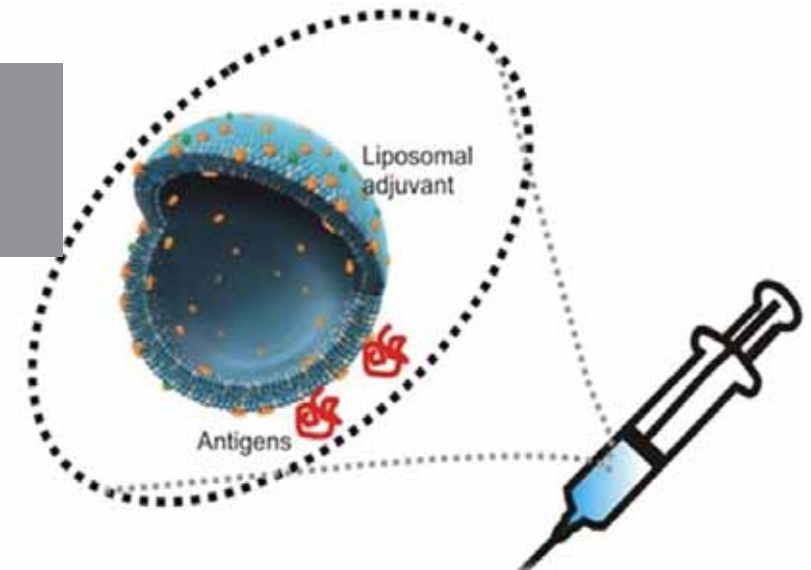
Εμβόλια βασισμένα στη φαρμακευτική Νανοτεχνολογία

Οι νανοφορείς / τα συστήματα μεταφοράς φαρμάκων της Νανοτεχνολογίας ενισχύουν την ανοσοαπόκριση!



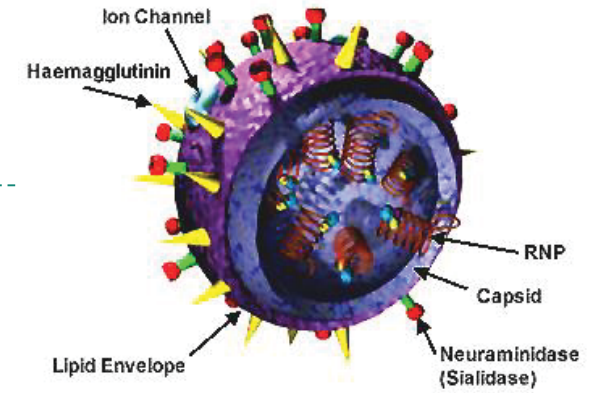
ΝΑΝΟ-ΣΩΜΙΑΚΟΙ (NANO-SOMES) ΦΟΡΕΙΣ
ΝΑΝΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΜΕ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΚΑ
ΑΝΟΣΟΕΝΙΣΧΥΤΙΚΑ ΜΑΚΡΟΜΟΡΙΑ

VIROSOMES

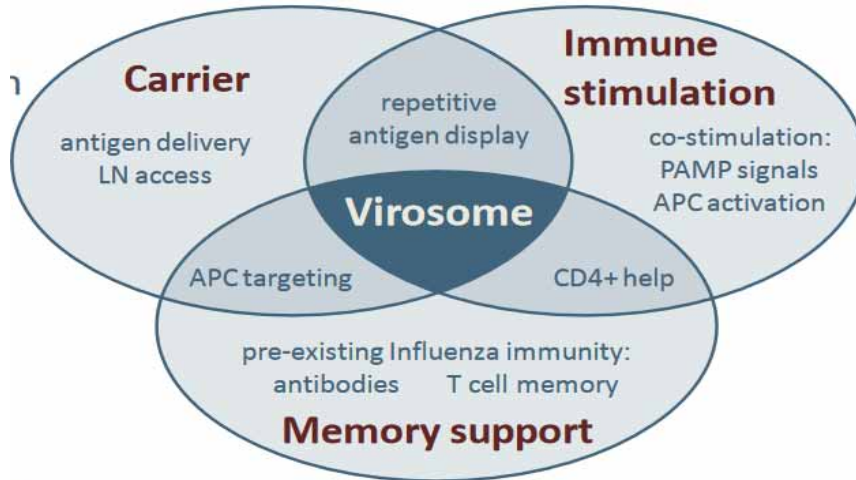


Δήλωση του ομιλητή "There is no conflict of interest regarding the organizations and owners of the commercial trade marks in this presentation
Δεν υπάρχει σύγκρουση κινήτρων / συμφερόντων

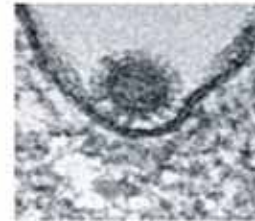
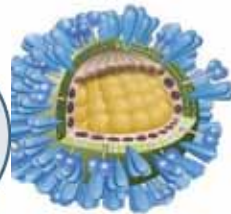
Influenza Virosomes applied in current and future vaccines



Virus-like particles (VLPs) as vaccines, vectors and adjuvants



Enveloped virus



Virosome



οι ιοί της γρίπης είναι **ιοί RNA** οι οποίοι αποτελούν τρία από τα πέντε **genera** T

- **Ιός γρίπης A**
- **Ιός γρίπης B**
- **Ιός γρίπης C**
- **H1N1**, ο οποίος προκάλεσε την **Ισπανική Γρίπη** το 1918, και την **Γρίπη των Χοίρων** το 2009
- **H2N2**, ο οποίος προκάλεσε την **Ασιατική Γρίπη** το 1957
- **H3N2**, ο οποίος προκάλεσε την **Γρίπη του Χονγκ Κονγκ** το 1968
- **H5N1**, ο οποίος προκάλεσε την **Γρίπη των Πτηνών** το 2004
- **H7N7**, ο οποίος έχει ασυνήθιστο **ζωνοσογόνο δυναμικό**^[11]
- **H1N2**, ενδημικός στους ανθρώπους, τα γουρούνια και τα πουλιά
- **H9N2**
- **H7N2**
- **H7N3**
- **H10N7**



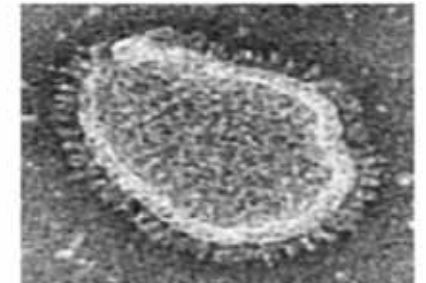
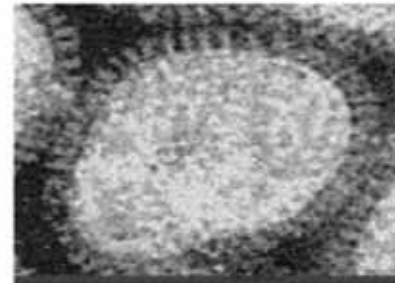
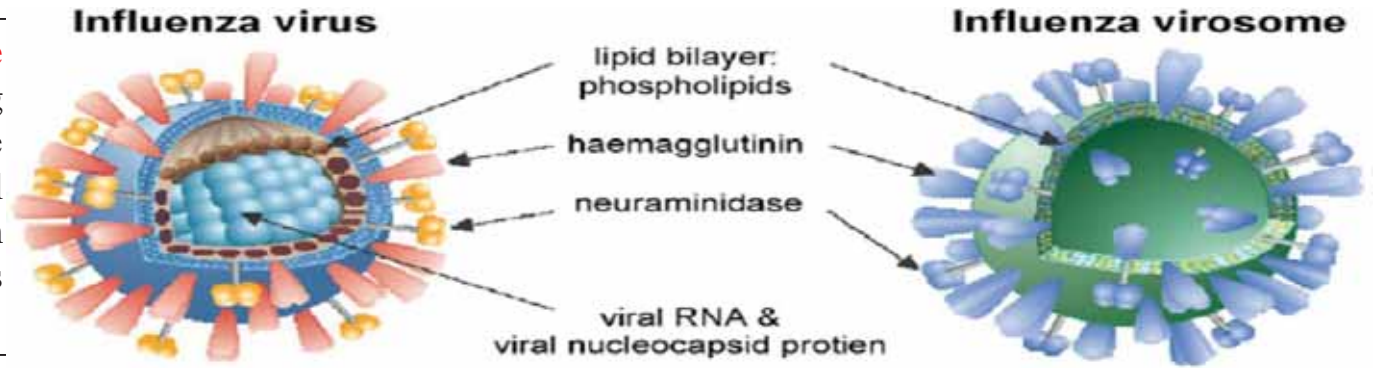
Virosomes are reconstituted influenza virus envelopes devoid (άδειο/κενό) of inner core and genetic information. **mimicking native influenza viruses**, the virosomes maintain the cell entry and membrane-fusion properties that allow presentation to the MHC class I and class II pathway.



The particulate structure and the function of the surface hemagglutinin protein of binding to the cell receptor, mediating pH-dependent fusion with endosomes and stimulating the immune system **are responsible for the adjuvant function**. Virosomal adjuvant system allow antigen presentation in the context of both major histo compability complex (MHC) I and MHC II and in this way, **virosomes are able to induce both B- and T-cell responses**

Ref. Vaccine 27 (2009) 4381–4387

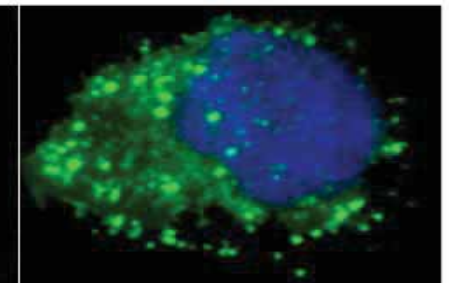
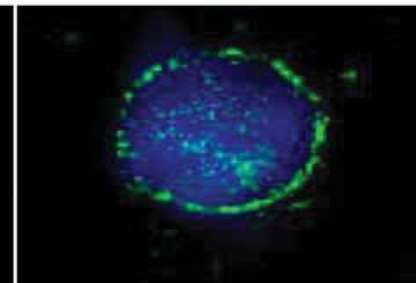
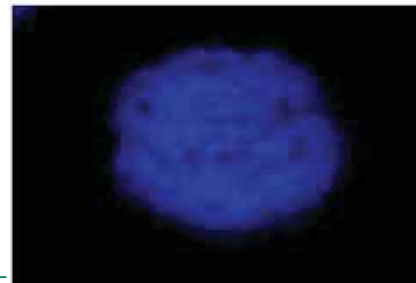
Τα virosomes είναι 'μη αντιγραφόμενοι τεχνητοί ιοί' που χρησιμοποιούνται για να μεταφέρουν ιικά αντιγόνα. Ανήκουν στα προτεολιποσώματα και παρασκευάζονται από την ανασύσταση των πρωτεϊνών του ιού της γρίπης και από φωσφολιπίδια. Στόχος των νανο-ικών αυτών τεχνητών ιών είναι η μεταφορά αντιγόνων και η ενεργοποίηση αντισωμάτων εξειδικευμένα στην αντιμετώπιση των συγκεκριμένων πρωτεϊνών που έχουν στην επιφάνειά τους. Δηλ. να δημιουργήσουν ανοσογονικότητα ενεργοποιώντας τα Β και Τ κύτταρα.



Control

Virosomes
4°C

Virosomes
37°C

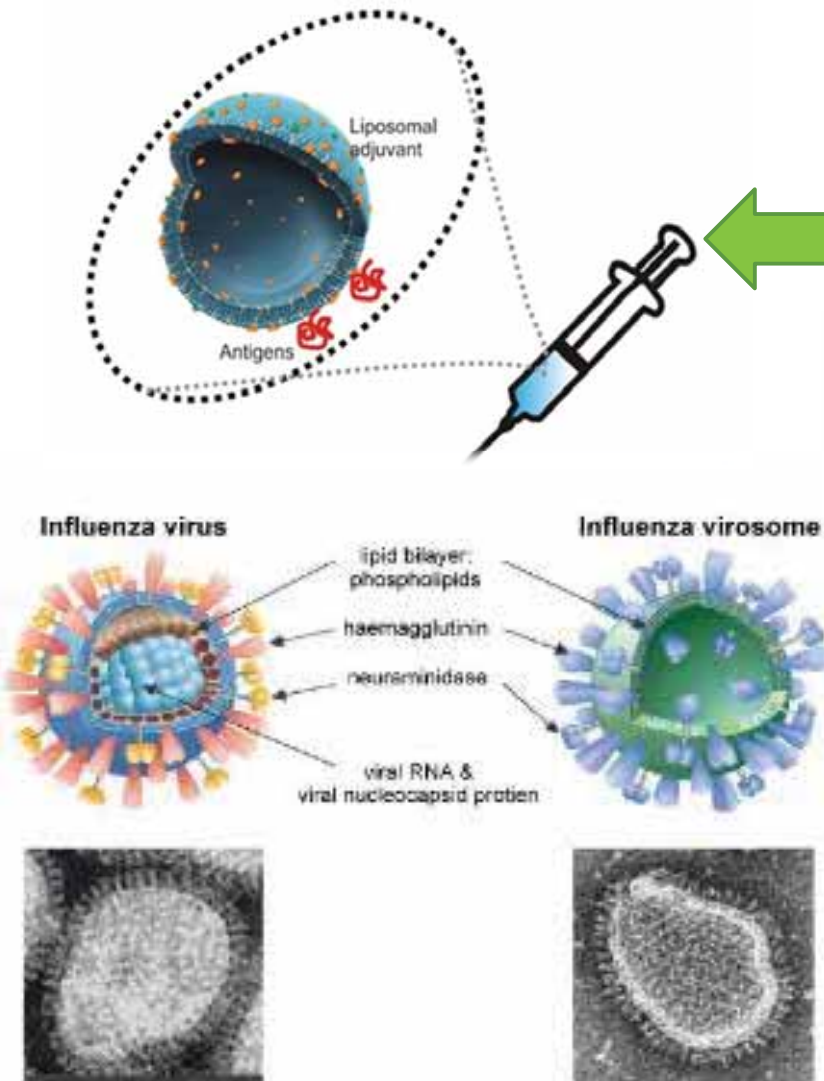


Surface attachment

Cell entry



Inflexal V είναι ένα trivalent (τριδύναμο) virosomal εμβόλιο κατά της γρίπης. Οι αιμοσυγολιτίνες (haemagglutinin), απομονώνονται από τον φάκελο του ιού της γρίπης.



Virosomes demonstrate the characteristics of an adjuvant system and are biodegradable, non-toxic and do not induce anti-bodies against themselves[29]. The virosomes are reconstituted influenza virus envelopes devoid of inner core and genetic information. **During the production process, the influenza virus surface antigens neuraminidase and hemagglutinin are integrated into phosphatidylcholine bilayer liposomes, yielding unilamellar viro-somes with an average diameter of 150nm.** The particulate structure and the function of the surface hemagglutinin protein of binding to the cell receptor, mediating pH-dependent fusion with endosomes and stimulating the immune system are responsible for the adjuvant function. Virosomal adjuvant system allow antigen presentation in the context of both major histocompatibility complex (MHC) I and MHC II and in this way, virosomes are able to induce both B- and T-cell responses. **The composition of Inflexal®V consists of a mixture of three monovalent virosome pools, each formed with one influenza strain's specific hemagglutinin and neuraminidase glycoproteins.** The influenza strains are chosen according to the annual recommendations of the WHO and the European Medicines Agency(EMA). Inflexal®V is approved as a vaccine for immunization against influenza in 38 countries, and is the only adjuvanted influenza vaccine licensed for all age groups. Inflexal®V is also marketed under the trade name InfectoVac®Flu in Germany, as Isiflu®V in Italy and as Viroflu® in the United Kingdom.

Abstract
Vaccine. 2009 Jul 16;27(33):4381-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.05.029. Epub 2009 May 29.

Eleven years of Inflexal V-a virosomal adjuvanted influenza vaccine.

Herzog C¹, Hartmann K, Künzi V, Kürsteiner O, Mischler R, Lazar H, Glück R.

Author information

Abstract

Since the introduction to the Swiss market in 1997, Crucell (former Berna Biotech Ltd.), has sold over 41 million doses worldwide of the virosomal adjuvanted influenza vaccine, Inflexal V. Since 1992, 29 company sponsored clinical studies investigating the efficacy and safety of Inflexal V have been completed in which 3920 subjects participated. During its decade on the market, Inflexal V has shown an excellent tolerability profile due to its biocompatibility and purity. The vaccine contains no thiomersal or formaldehyde and its purity is reflected in the low ovalbumin content. By mimicking natural infection, the vaccine is highly efficacious. Inflexal V is the only adjuvanted influenza vaccine licensed for all age groups and shows a good immunogenicity in both healthy and immunocompromised elderly, adults and children. This review presents and discusses the experience with Inflexal V during the past decade.

PMID: 19450630 DOI: [10.1016/j.vaccine.2009.05.029](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.05.029)

[Indexed for MEDLINE]

Inflexal® V (1997) i.m. Inactivated hemagglutinine of Influenza virus strains A and B
DOPC:DOPE (75:25 molar ratio) Influenza Crucell, Berna Biotech



Publication type, MeSH terms, Substances

LinkOut - more resources

LINKOUT - MORE RESOURCES

Publication type, MeSH terms, Substances

licensed vaccines






16

Product	Indication	Vaccine composition	Comments
Epaxal® (Crucell)	Hepatitis A adult	A(H1N1) virosomes + inactivated Hepatitis A virus	launched 1994 off market 2014
Inflexal®V (Crucell)	Seasonal Influenza all age groups	Virosomes from 3 Influenza strains A(H1N1), A(H3N2), B	Launched 1997 off market 2014
Nasalflu ® (Berna Biotech)	Seasonal Influenza Intranasal application	Virosomes from 3 Influenza strains A(H1N1), A(H3N2), B + HLT adjuvant	launched 2000, withdrawn 2001
Invivac ® (Solvay)	Seasonal Influenza	Virosomes from 3 Influenza strains A(H1N1), A(H3N2), B	launched 2004, not on market since 2005
Epaxal® Junior (Crucell)	Hepatitis A children	A(H1N1) virosomes + inactivated Hepatitis A virus	Launched 2008 off market 2014

Adapted from Moser et al., Exp.Rev.Vaccines, 12(7), 779-791. (2013)

2nd generation virosomes: candidates in clinical development

17

Disease, target, effector	Antigen configuration	Administration route	Clinical Development and Observation
RVVC <i>C. albicans Sap2</i> antibody	1 recombinant protein membrane-anchored	intramuscular or mucosal	1 phase I trial completed (NCT01067131): safe and well tolerated immunogenicity shown for intramuscular , not for mucosal 
HIV gp41 antibody	1 peptide membrane-anchored	intramuscular prime & intranasal boost	1 phase I trial completed (NCT01084343): safe, well tolerated and immunogenic 
Malaria <i>Pl. falciparum</i> <i>AMA-1 and CSP</i> antibody	2 peptides membrane-anchored	intramuscular	3 trials phase I/IIa completed (NCT00408668, NCT00513669): safe, well tolerated and immunogenic 
Chronic HCV HCV core 132 T cells <small>ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C</small>	2 peptides encapsulated 1 peptide membrane- anchored	intramuscular	1 phase I trial completed (NCT00445419): safe, well tolerated but insufficiently immunogenic 
Breast cancer Her2/neu antibody	3 peptides membrane-anchored	intramuscular	1 phase I trial completed: Safe, well tolerated and immunogenic 

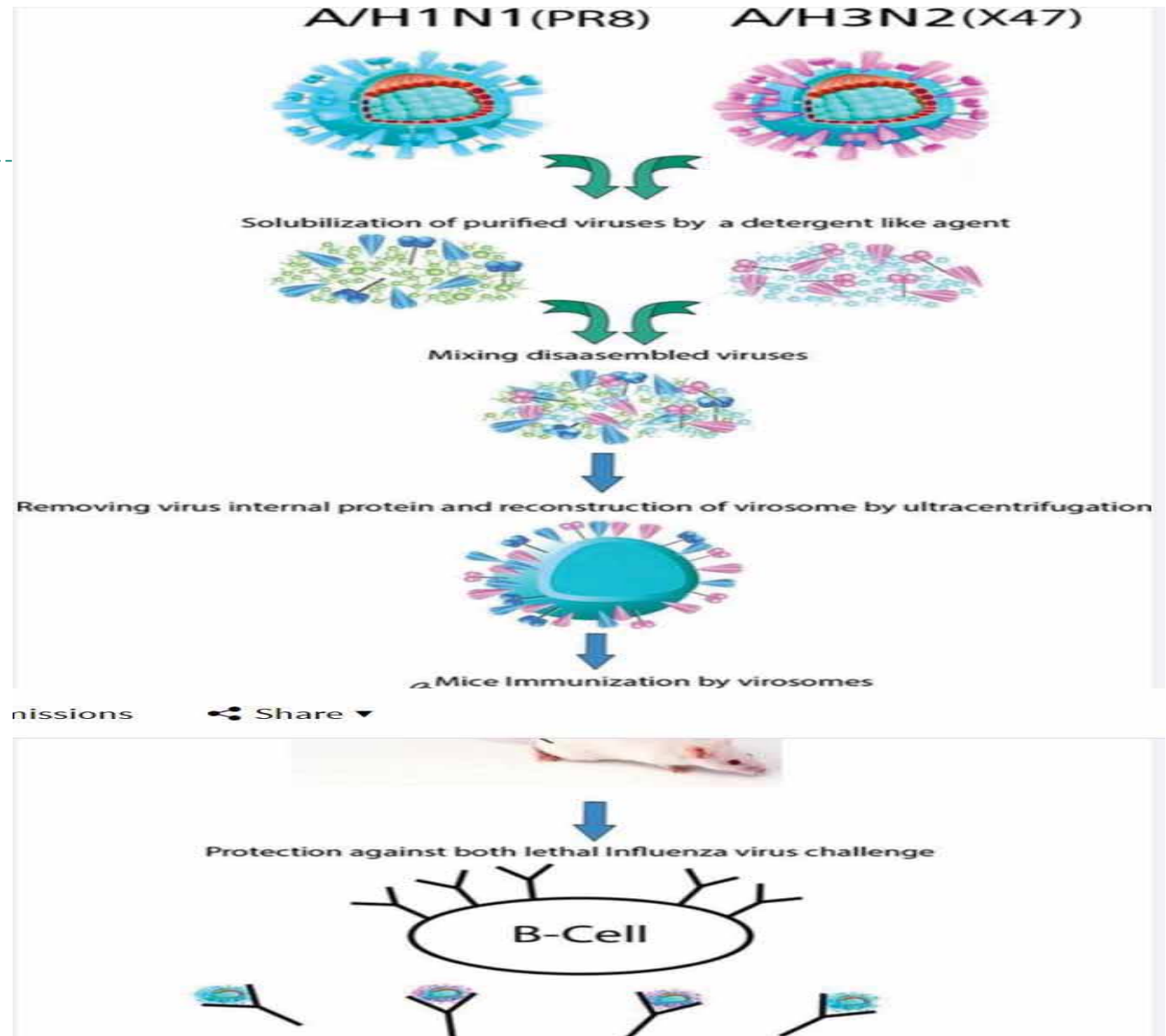
Adapted from Moser et al., Exp.Rev.Vaccines, 12(7), 779-791. (2013)

An H1-H3 chimeric influenza virosome confers complete protection against lethal challenge with PR8 (H1N1) and X47 (H3N2) viruses in mice ^{FREE}

Asghar Abdoli, Hoorieh Soleimanjahi , Masoumeh Tavassoti Kheiri, Abbas Jamali, Vahideh Mazaheri, Meghdad Abdollahpour Alitappeh

Pathogens and Disease, Volume 72, Issue 3, 1 December 2014, Pages 197-207,
<https://doi.org/10.1111/2049-632X.12206>

**ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ
ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΩΝ ΕΜΒΟΛΙΩΝ
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ VIROSOMES**





252

¹⁴ Pinsky, J., Hinz, C. F., jun., Todd, E. W., Wedgwood, R. J., Boyer, J. T., and Lepow, I. H., *J. Immunol.*, **100**, 142-158 (1968),
¹⁵ Okuda, T., Yoshioka, Y., Ikekawa, T., Chihara, G., and Nishioka, K., *Nature new Biol.*, **238**, 59-60 (1972).
¹⁶ Hamuro, J., and Chihara, G., *Nature*, **245**, 40-41 (1973).

Nature Vol. 252 November 15 1974

Liposomes as immunological adjuvants

Liposomes are widely used to increase antibody formation in experimental animals, for example, Freund's incomplete adjuvant, a water-in-oil emulsion containing the antigen, and Freund's complete adjuvant, which is the same but with killed tubercle bacilli. These adjuvants cannot be used in man because the mineral oil base is not degraded and persists at the injection site. Particularly with the complete adjuvant, unacceptable granulomas can be formed. There is real need for a safe and effective adjuvant for use in human immunisation programmes. Such an adjuvant could reduce the amounts of antigens,

which is administered to humans, can be conveniently labelled with radioactive iodine and is readily incorporated into liposomes; the formation of antibodies can be measured easily by passive haemagglutination. Representative observations in mice immunised with free and liposome-entrapped DT by the intravenous and subcutaneous routes are presented in Table 1. DT administered intravenously in negatively-charged liposomes elicits the formation of much higher concentrations of antibodies than are elicited by free antigen. Subcutaneous (footpad) inoculation of DT in negatively-charged liposomes elicits significantly higher primary and secondary antibody responses than inoculations of the same doses of free antigen. In contrast, antigen entrapped in positively-charged liposomes elicits less antibody than the same dose of free antigen.

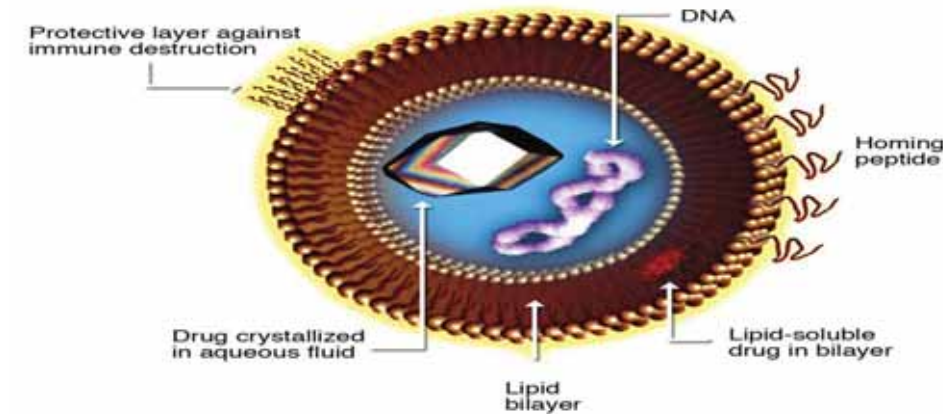
Intramuscular injection of DT in negatively-charged liposomes again elicits significantly higher antibody levels than free DT (Table 1). In these and other experiments, dicetylphosphate-containing liposomes as adjuvants were superior to those containing phosphatidic acid. When immune mice were inoculated intravenously with free DT they developed severe

Table 1 Serum antibody responses of mice to diphtheria toxoid administered free or in liposomes of different compositions

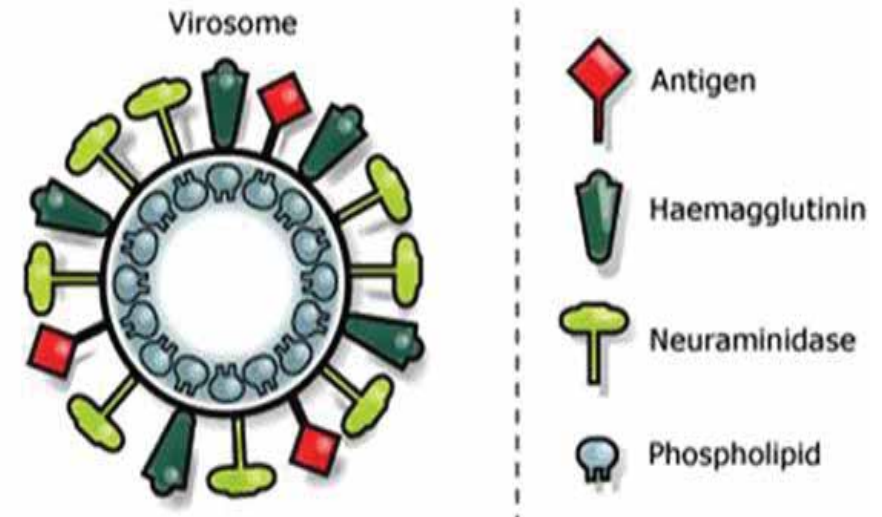
Experimental group	No. of mice	Mode of administration	Route of administration	Primary Ab response	Secondary Ab response	Probability
a	15	Free	Intravenous	1.8	—	a v b, P < 0.01
b	15	-Liposomes (PA)	Intravenous	10.0	—	
c	6	Free	Subcutaneous	2.5	11.6	c v d, P < 0.01
d	6	-Liposomes (PA)	Subcutaneous	6.7	13.3	d v e, P < 0.01
e	6	+Liposomes	Subcutaneous	0	11.3	c v e, P < 0.10
f	6	Free	Intramuscular	1.7	7.5	f v g, P < 0.10
g	6	-Liposomes (PA)	Intramuscular	3.7	11.0	g v h, P < 0.05
h	6	-Liposomes (DP)	Intramuscular	6.6	12.0	f v h, P < 0.01

Mice were of the TO strain, except in groups c-e, which were of the CBA strain. Positive (+) liposomes (0.5 mg lipid) were composed of egg lecithin, cholesterol and stearylamine in molar ratios 7:2:1; in negative (-) liposomes phosphatidic acid (PA) or dicetylphosphate (DP) replaced stearylamine. Primary serum antibody responses were measured after 13 or 14 d, booster injections with 20 µg antigen in the same form were given and secondary responses were measured after a further 10 d (groups c-e) or 14 d (groups f-h). Antibody responses were measured by indirect haemagglutination (ref. 4) and expressed as the log₂ IH titre.

Liposome for Drug Delivery



The different components of the virosome:



VIROSOMES

Epaxal contains hepatitis A virus, strain RG-SB, propagated in MRC-5 human diploid cells and inactivated with formaldehyde. The isolated virus particles are bound to a new immunoadjuvant consisting of synthetic, spherical virosomes called **IRIVs** (**IRIV** = **Immunopotentiating Reconstituted Influenza Virosome**). IRIVs consist of a double membrane composed of the phospholipids lecithin (phosphatidylcholine) and cephalin (phosphatidylethanolamine) and of viral phospholipids. The double membrane contains the viral glycoproteins haemagglutinin and neuraminidase which have been isolated from inactivated influenza virus (A/Singapore/6/86 (H1N1)).

Epaxal. είναι εμβόλια ηπατίτιδας A που περιέχει ανενεργούς ιούς ηπατίτιδας A.

Οι ανενεργοί ιοί έχουν απορροφηθεί από τα **virosomes**.

Τα **virosomes** είναι μικρές κυστιδικές δομές, μεγέθους ~150 nm

(NANOTEΧΝΟΛΟΓΙΑ), που παρασκευάζονται από την εξωτερική επικάλυψη του ιού

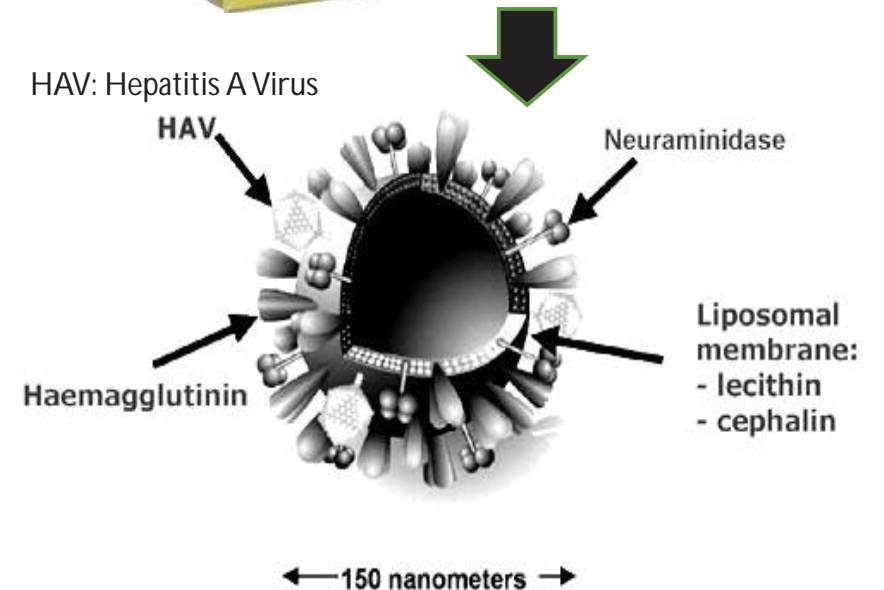
της γρίπης και πρόσθετα φωσφολιπίδια καθώς επίσης και αντιγόνα της ηπατίτιδας

A (hepatitis A virus).

Το *Epaxal* έχει αναφερθεί ότι επάγει τα προστατευτικά αντισώματα μέσα σε 10 μέρες από τον εμβολιασμό

και μετά από τον δεύτερο επαναληπτικό εμβολιασμό δημιουργεί μία πρόσθετη προστασία για τουλάχιστον 20

χρόνια.



Adjuvants : Ανοσοενισχυτικοί παράγοντες

Flu Vaccine With Adjuvant

Flu Vaccine with Adjuvant, brand name FLUAD



This page provides information on FLUAD influenza vaccine.

Questions & Answers:

What is FLUAD?

FLUAD is a standard-dose, three-component (trivalent) inactivated flu vaccine, manufactured by Seqirus that contains an adjuvant. FLUAD is designed specifically for people 65 years and older. It is manufactured using an [egg-based process](#) (like most flu vaccines), and is formulated with the adjuvant MF59. An adjuvant is an ingredient added to a vaccine that helps create a stronger immune response to vaccination.

What is MF59?

MF59 is an oil-in-water emulsion of squalene oil. Squalene, a naturally occurring substance found in humans, animals and plants, is highly purified for the vaccine manufacturing process. FLUAD is approved for use among people 65 years and older, who often have a lower protective immune response after flu vaccination compared to younger, healthier people.

Subunit vaccines :A **subunit vaccine** presents an [antigen](#) to the immune system without introducing viral particles, whole or otherwise

FLUAD



STN: 125510

Proper Name: Influenza Vaccine, Adjuvanted

Tradename: FLUAD

Manufacturer: Seqirus, Inc.

Indications:

- Indicated for active immunization of persons 65 years of age and older against influenza disease caused by influenza virus subtypes A and type B contained in the vaccine.

Is FLUAD approved in other countries, besides the U.S.?

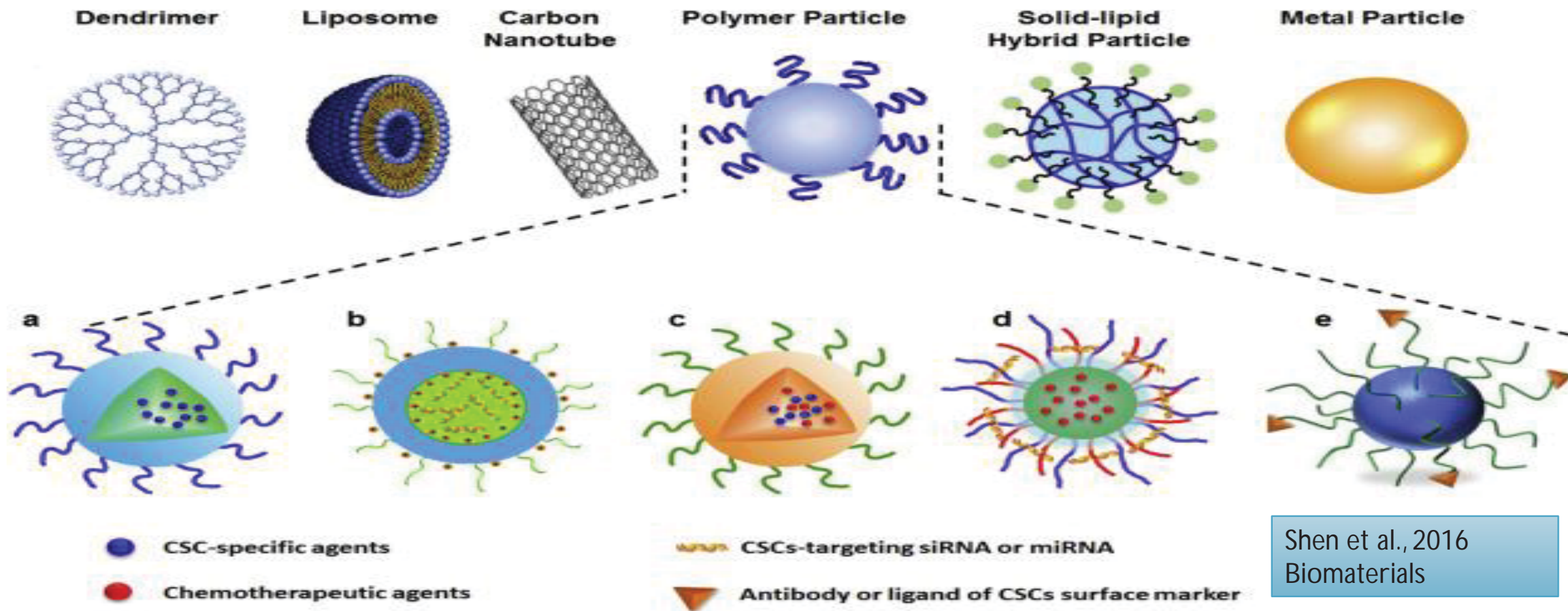
FLUAD was initially approved in Italy in 1997, and at the time of its U.S. approval in November 2015, had been licensed in 38 countries, including Canada and 15 European countries.

Why is there a need for flu vaccines designed specifically for people 65 years of age and older?

CDC [studies conducted during previous flu seasons estimate](#) that that between about 70 percent and 85 percent of seasonal flu-related deaths have occurred in people 65 years and older and between 54 percent and 70 percent of seasonal flu-related hospitalizations have occurred among people in that age group. However, older adults with weaker immune systems also may have a lower protective immune response after flu vaccination compared to younger, healthier people. This can result in lower vaccine effectiveness (i.e., a measure of how well the flu vaccine protects against flu illness), in these people. Newer flu vaccines made specifically for people 65 years of age attempt to improve the immune response and protection provided by flu vaccination in this age group.



Πιθανοί Νανο-φορείς για την μεταφορά Ανοσοενισχυτικών βιομορίων ή καλύτερα Ανοσοενισχυτικών μη βιολογικών μορίων



Shen et al., 2016
Biomaterials

ΠΟΛΥ ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΤΗΤΑ
ΔΕΝΔΡΙΜΕΡΟΥΣ ΜΕ
ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ



Australian firm to make condoms to stop the spread of sexually-transmitted Zika virus using special antiviral gel

- Starpharma has made condoms with an ingredient that fights the Zika virus
- The product showed antiviral activity against the infection in lab studies
- CEO said the condom could prove very important for public health
- Shares in the company rose 7 per cent after the announcement was made

By ALISHA BUAYA FOR DAILY MAIL AUSTRALIA
PUBLISHED: 13:23 GMT, 5 May 2016 | UPDATED: 06:15 GMT, 6 May 2016



An Australian pharmaceutical company has produced condoms that can fight the spread of the Zika virus.

Starpharma, based in Melbourne, announced on Thursday that an ingredient in their VivaGel condoms, astodimer sodium, proved antiviral activity against the mosquito-borne virus in laboratory studies.

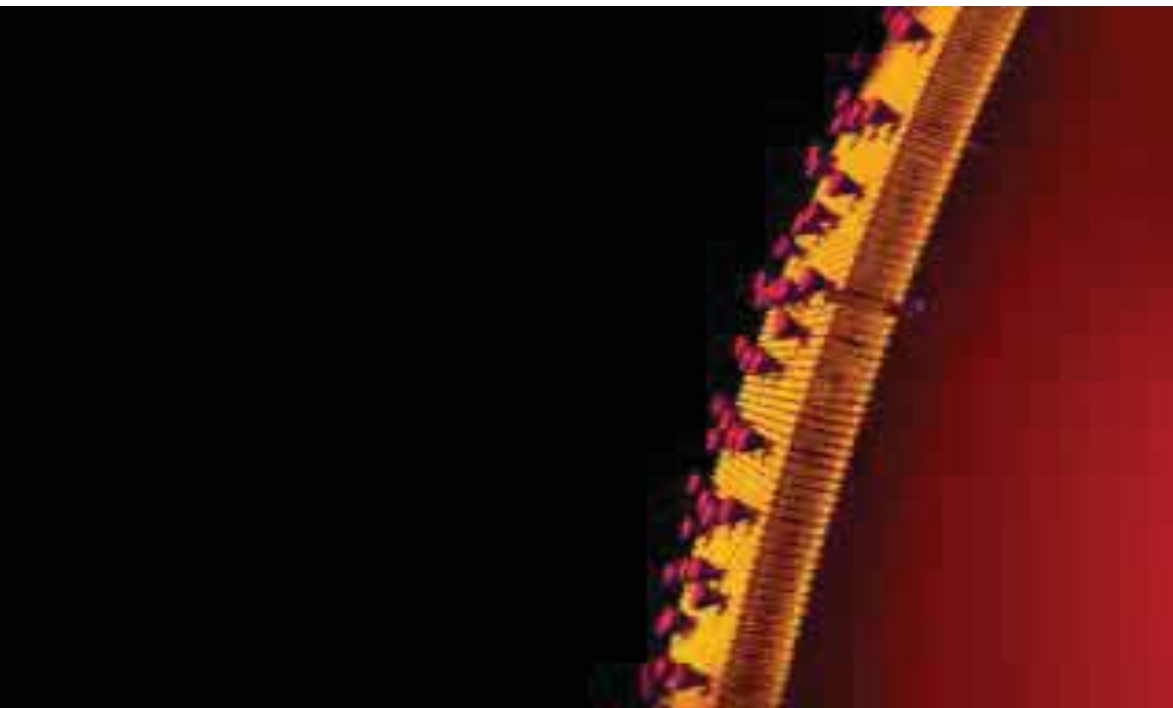
Company CEO Jackie Fairley said they had been doing tests on with virus over the last few months.

'Given sexually transmitted infection is of increasing importance, the potent activity of the VivaGel active against Zika virus could prove very important from a public health standpoint and a significant commercial opportunity,' Ms



Ο ιός Ζήκα μπορεί να μεταδοθεί μέσω του αίματος και έχει επίσης ανιχνευθεί σε ανθρώπινο σπέρμα.

Σχετίζεται με την μικρκεφαλία και εγκεφαλικές ανωμαλίες. Το 2016 αναφέρθηκε μετάδοση από γυναίκα σε άνδρα μέσω σεξουαλικής επαφής. Επιβεβαιωμένο κρούσμα σε Δανία. Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία η εμβόλιο. Συμπτώματα αυτά της γρίπης.



Herpes simplex viruses -- more commonly known as herpes -- are categorized into two types: herpes type 1 (HSV-1, or oral herpes) and herpes type 2 (HSV-2, or genital herpes).

HIV is a virus that attacks cells in the immune system, which is our body's natural defence against illness. The virus destroys a type of white blood cell in the immune system called a T-helper cell, and makes copies of itself inside these cells. T-helper cells are also referred to as CD4 cells.



**ΤΟ ΟΡΑΜΑ ΚΑΙ Ο ΣΤΟΧΟΣ
ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ
ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗΣ ΕΙΝΑΙ**

**Η ΣΩΣΤΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟ
ΑΣΘΕΝΗ ΣΤΟΝ ΣΩΣΤΟ ΧΡΟΝΟ**

(The right prevention and treatment
for the right patient at the right time)

Strategic Research Agenda (SRA) for
Innovative Medicines Initiative 2
IMI2



The right prevention and
treatment for the right patient at
the right time

Outline Strategic Research Agenda for a
biomedical research public private partnership
under Horizon 2020

Well trained networks of professionals who are familiar not only with the most recent changes in their specific area but the overall context of medicines research and development are a prerequisite to ensure the successful implementation of the advances .



Σπουδές και η συνεχής επιμόρφωση απαιτούνται για να μπορέσουμε να συμμετέχουμε στις νέες επιστημονικές και τεχνολογικές εξελίξεις στον χώρο της υγείας και των φαρμάκων.

Πηγές πληροφόρησης:

STATENS
SERUM
INSTITUT



Centre for **N**ano-**V**accines is an interdisciplinary vaccine research centre combining cutting-edge infectious disease research, nano-particle based delivery, bio-imaging & biotechnology into a versatile and flexible platform for vaccine research & development



World Health
Organization

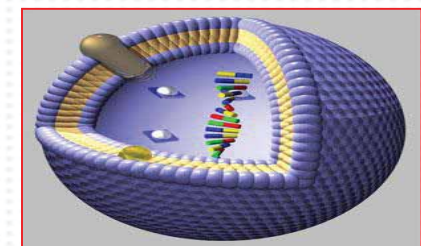
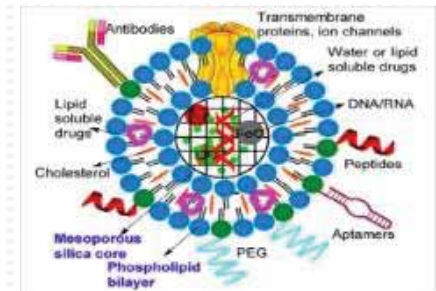


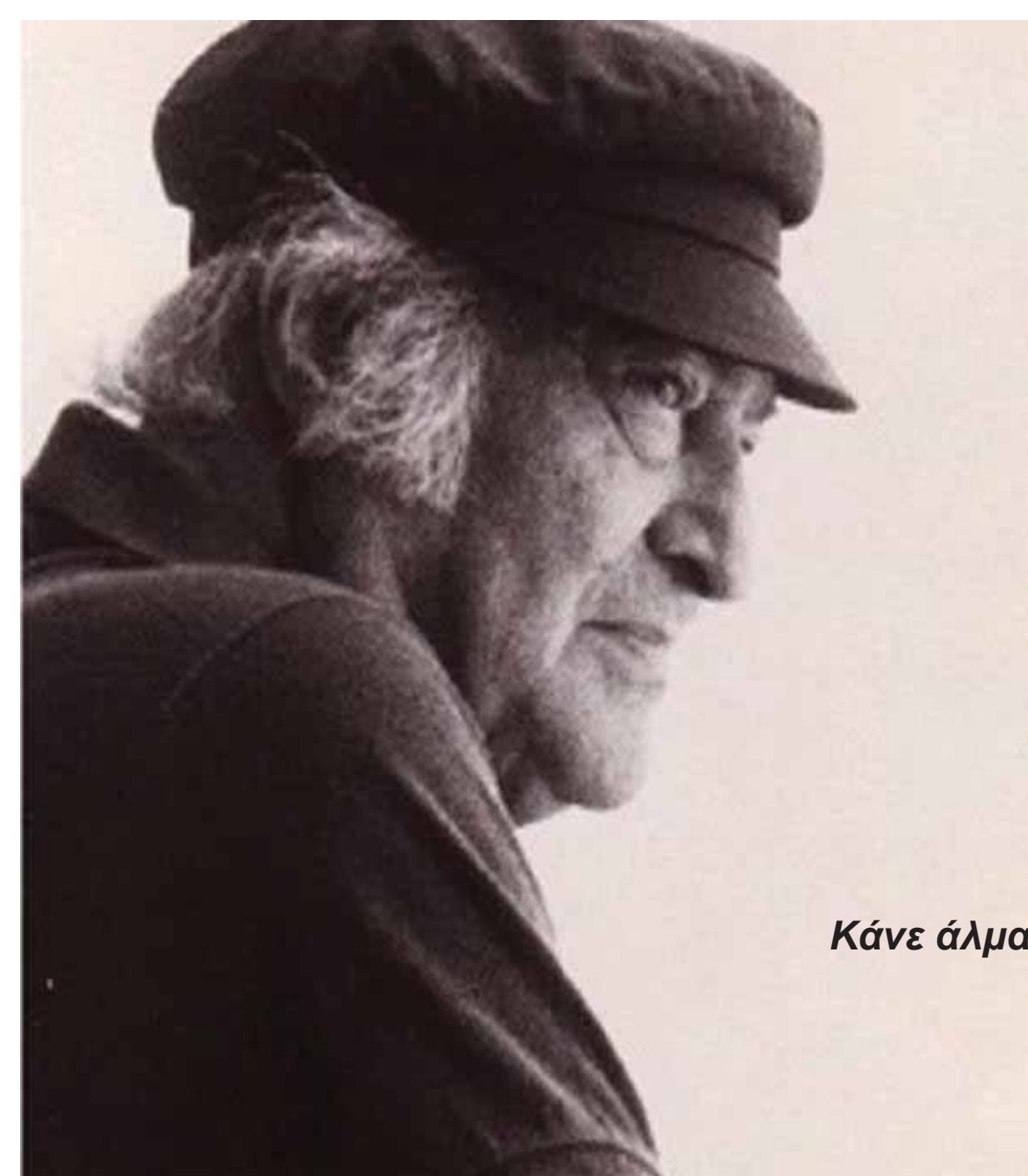
ΚΕΝΤΡΟ ΕΛΕΓΧΟΥ &
ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ (ΚΕΕΛΠΝΟ)

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ



**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
ΝΑΝΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΕΘΝΙΚΟΥ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ
ΑΘΗΝΩΝ**





Κάνε άλμα

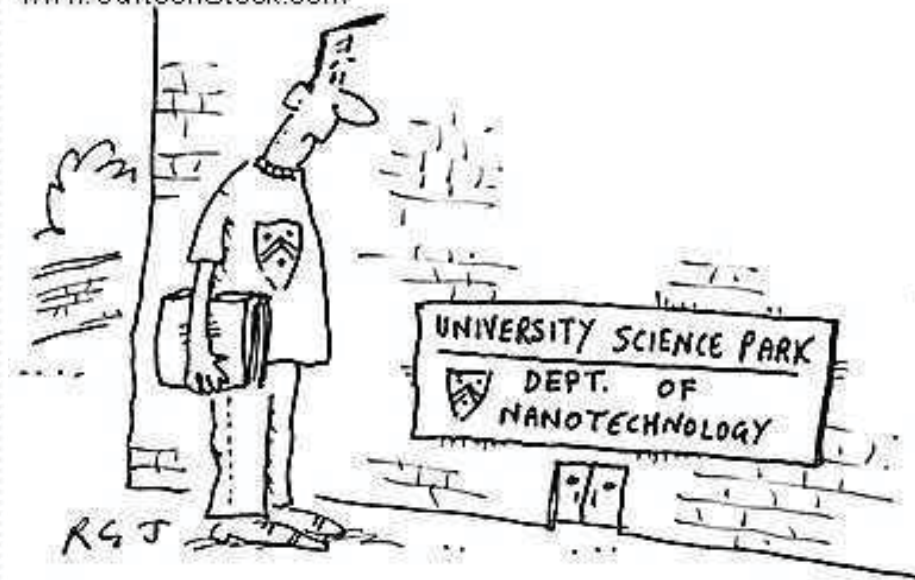
πιο γρήγορο από τη φθορά.



Vincent van Gogh
Branch of almond – tree in flowers, 1890



© Original Artist
Reproduction rights obtainable from
www.CartoonStock.com



search ID: rj00748