



Funded by the  
European Union  
NextGenerationEU

**Greece 2.0**  
NATIONAL RECOVERY AND RESILIENCE PLAN

### **NanoTech4Haemostatic**

**DEVELOPMENT OF MULTIFUNCTIONAL AND INNOVATIVE HAEMOSTATICS USING NEW POLYMERIC CARRIERS AND NANOPARTICLES**

**ΤΑΕΔΚ-06162**

**with the funding of the European Union – NextGenerationEU**

**Ελλάδα 2.0**  
ΕΘΝΙΚΟ ΣΧΕΔΙΟ ΑΝΑΚΑΜΨΗΣ  
ΚΑΙ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ



Με τη χρηματοδότηση  
της Ευρωπαϊκής Ένωσης  
NextGenerationEU

## NanoTech4Haemostatic

Η πρόταση **NanoTech4Haemostatic**, είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τις επιχειρηματικές και επιχειρησιακές στρατηγικές του κλάδου και καθορίζεται με βάση τις τεχνολογικές εξελίξεις, τα ευρήματα της Έξυπνης Ειδίκευσης και την αξιοποίηση των συγκριτικών εγχώριων πλεονεκτημάτων.



## NanoTech4Haemostatic

### MEDICAIR BIOSCIENCE LABORATORIES AE

Η εταιρεία MEDICAIR BIOSCIENCE LABORATORIES AE ιδρύθηκε το 2012 με στόχο να προσφέρει στο χώρο της υγείας αξιόπιστες προτάσεις σύγχρονων φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων. Αντιπροσωπεύει μια σύγχρονη αντίληψη στο χώρο της Υγείας, ανταποκρινόμενη στις σύγχρονες απαιτήσεις. Η Medicaïr είναι μια ταχέως αναπτυσσόμενη εταιρεία που παράγει και διανέμει γενόσημα φάρμακα, συμπληρώματα διατροφής και καλλυντικά, καθώς και ιατροτεχνολογικά προϊόντα. Τα επώνυμα γενόσημα που περιλαμβάνονται στη λίστα των προϊόντων της εταιρείας καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα κατηγοριών και κυκλοφορούν σε στερεά, ημιστερεά, υγρή και σπρέι φαρμακευτική μορφή για χρήση ρινική, εισπνεύσιμη και δερματική. Η εταιρεία εξειδικεύεται στην παραγωγή εισπνευστήρων MDI και ρινικών ψεκασμών και είναι υπερήφανη για τις σύγχρονες εγκαταστάσεις την εμπειρία και την τεχνογνωσία της.

Το όραμά της εταιρείας είναι να αποκτήσει διεθνή καταξίωση στην παραγωγή και διανομή καινοτόμων και υψηλής ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων, με ακεραιότητα, με συνέπεια και με πάθος να φέρνει νέες ιδέες και τεχνολογίες στην αγορά. Ξεκινώντας τις εμπορικές δραστηριότητές της το 1998 η Medicaïr παρουσίασε με μεγάλη επιτυχία 2 επώνυμα προϊόντα γενικής χρήσης στην Ελληνική αγορά και δημιούργησε ένα πλούσιο και ποικίλο χαρτοφυλάκιο με πάνω από 80 άδειες προϊόντων.

Το 2012 η εταιρεία απέκτησε τις δικές της εγκαταστάσεις παραγωγής, οι οποίες επέτρεψαν στο να επικεντρωθεί στη διανομή των προϊόντων της στην παγκόσμια αγορά Η Medicaïr διανέμει σήμερα τα προϊόντα της σε περισσότερες από 20 χώρες σε όλον τον κόσμο. Αρκετά προϊόντα της είναι στη διαδικασία εγγραφής σε περισσότερες από 10 χώρες. Για την διασφάλιση της ποιότητας, οι εγκαταστάσεις παραγωγής της Medicaïr λειτουργούν με τα υψηλότερα πρότυπα παραγωγικής διαδικασίας Good Manufacturing Practices "GMP", όπως ορίζονται από την Ευρωπαϊκή Ένωση και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.

## Το Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Το Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης αποτελεί το μεγαλύτερο ελληνικό πανεπιστήμιο. Το κυρίως campus βρίσκεται στο κέντρο της πόλης και εκτείνεται σε μία έκταση περίπου 430.000 m<sup>2</sup>, ενώ ορισμένες από τις εγκαταστάσεις του, είτε εκπαιδευτικές είτε διοικητικές, βρίσκονται εκτός της πανεπιστημιούπολης ή σε άλλες πόλεις.

Συνολικά περιλαμβάνει 10 σχολές, που συγκροτούνται από 40 τμήματα και 1 μονοτμηματική σχολή. Λειτουργούν 61 Κλινικές (Ιατρικής, Οδοντιατρικής, Κτηνιατρικής), 295 θεσμοθετημένα Εργαστήρια και 23 Σπουδαστήρια. Η Κεντρική Βιβλιοθήκη του Α.Π.Θ., μία από τις μεγαλύτερες στα Βαλκάνια, μαζί με τις 45 περιφερειακές βιβλιοθήκες των Τμημάτων και των Σχολών (17 εκ των οποίων θεσμοθετημένες) συγκροτούν το σύστημα βιβλιοθηκών του Α.Π.Θ.

Το εργαστήριο του κ. Μπικιάρη είναι μέρος του Laboratory of Polymer and Colors Chemistry and Technology στο τμήμα χημείας στο Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.



ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

## NanoTech4Haemostatic

Το έργο είναι δομημένο στα πρότυπα βιομηχανικής έρευνας σε 6 ενότητες εργασίας:

EE-01: Σύνθεση πολυμερών κατάλληλων για τον σχηματισμό αιμοστατικής σκόνης

EE-02: Ανασκόπηση δεδομένων και προετοιμασία νανοσωματιδίων PBSu για ενθυλάκωση ηπαρίνης

EE-03: Φυσικοχημικός χαρακτηρισμός των παραγόμενων νανοσφαιριδίων και μελέτη αντιμικροβιακών ιδιοτήτων της τροποποιημένης χιτοζάνης

EE-04: Βιομηχανοποίηση – Παραγωγή πιλοτικών παρτίδων. Επικύρωση (Validation) της παραγωγικής διαδικασίας

EE-05: Μελέτες σταθερότητας του προϊόντος

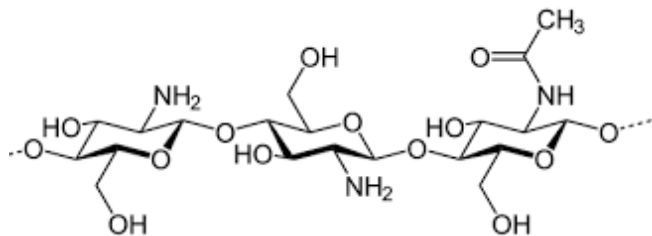
EE-06: *In vivo* χαρακτηρισμός του προϊόντος. Μελέτη αγοράς και τιμολόγηση προϊόντων

## NanoTech4Haemostatic

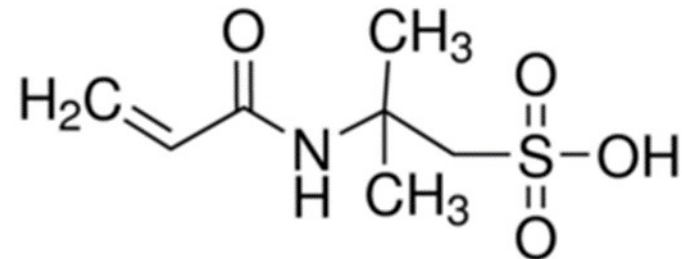
Οι στόχοι της ΕΕ-01 είναι:

- η σύνθεση τροποποιημένης χιτοζάνης με AMPS
- ο χαρακτηρισμός της τροποποιημένης χιτοζάνης NMR, FTIR
- η μελέτη διόγκωσης και βαθμού υποκατάστασης με Παραδοτέα Π-1.1 την Έκθεση πρωτόκολλων σύνθεσης και χαρακτηρισμού αντιμικροβιακής χιτοζάνης και Π-1.2 την Έκθεση πρωτόκολλων σύνθεσης και χαρακτηρισμού του PBSu.

Η σύνθεση πραγματοποιήθηκε με το μηχανισμό πολυμερισμού ελεύθερων ριζών. Συγκεκριμένα, σκόνη χιτοζάνης υψηλού μοριακού βάρους προστέθηκε σταδιακά υπό συνεχή ανάδευση σε υδατικό διάλυμα οξικού οξέος 2% (v/v). Μετά την πλήρη διάλυση αυτής προστέθηκε 2-ακρυλάμιδο-2-μεθυλο-1-προπανοσουλφονικό οξύ (AAMPS) και potassium persulfate.



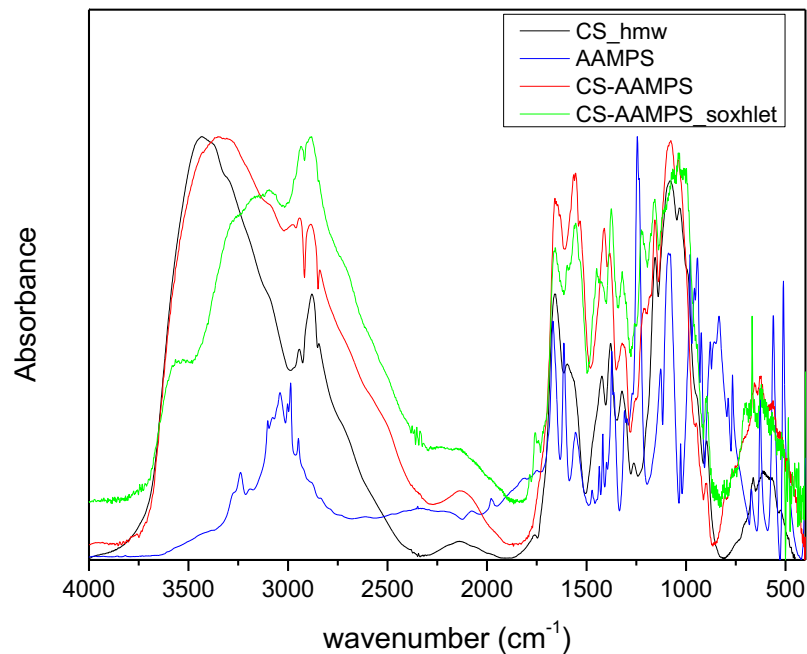
Δομή χιτοζάνης.



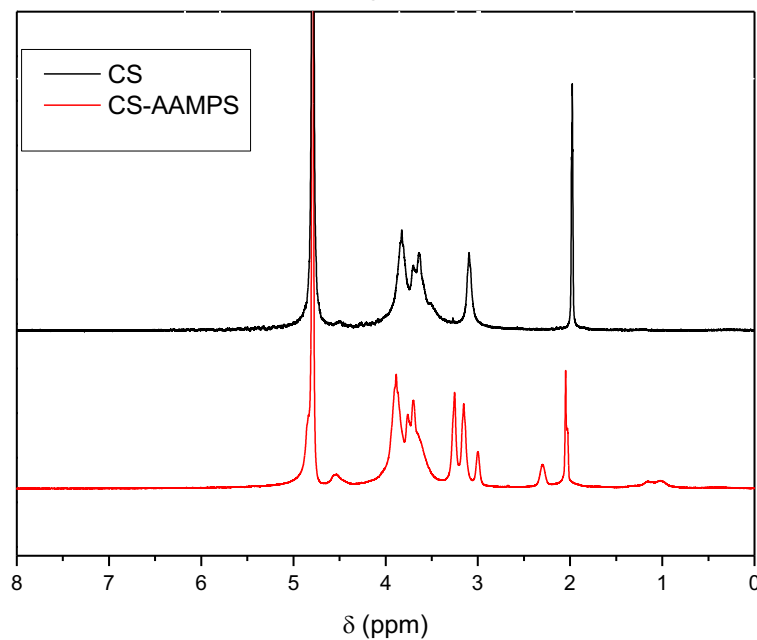
Χημικός τύπος του AAMPS.

## NanoTech4Haemostatic

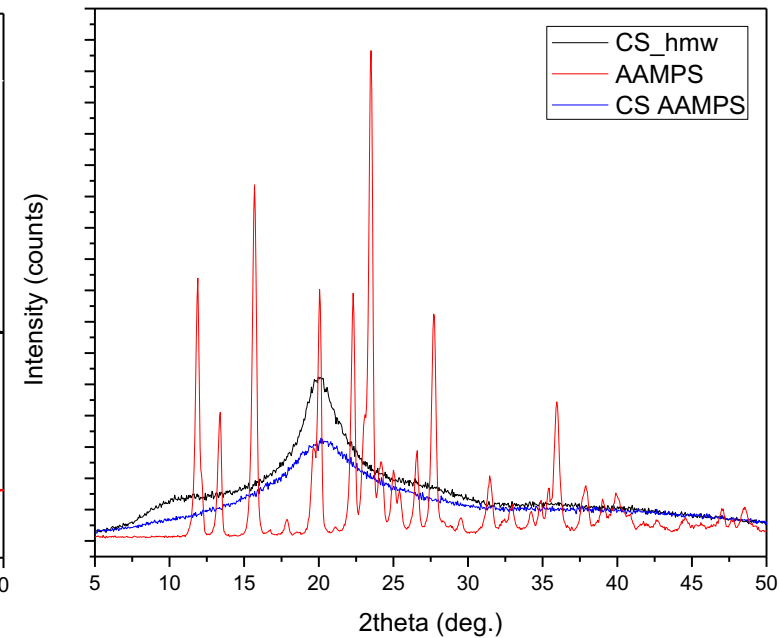
### Αποτελέσματα της ΕΕ-01/Π1.1



Φάσμα FTIR της CS, του μονομερούς, της τροποποιημένης χιτοζάνης CS-AAMPS και της τροποποιημένης χιτοζάνης



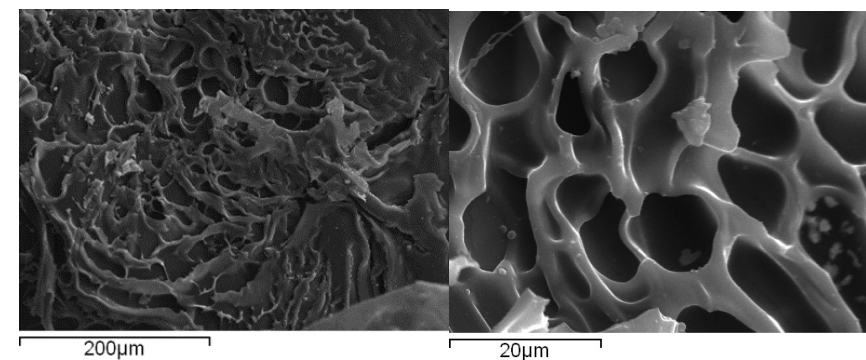
Φάσμα NMR της CS, του μονομερούς και της τροποποιημένης χιτοζάνης CS-AAMPS.



Φάσμα XRD της CS, του μονομερούς AAMPS και της τροποποιημένης χιτοζάνης CS\_AAMPS.



Φωτογραφική απεικόνιση (αριστερά) και εικόνες SEM (δεξιά) της τροποποιημένης χιτοζάνης CS\_AAMPS



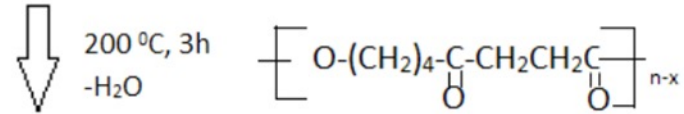
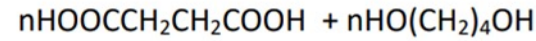
NanoTech4Haemostatic

Αποτελέσματα της ΕΕ-01/Π1.2



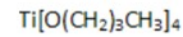
Διάταξη συσκευής πολυμερισμού

1<sup>ο</sup> στάδιο: Εστεροποίηση



Ολιγομερή

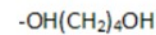
2<sup>ο</sup> στάδιο: Πολυσυμπύκνωση



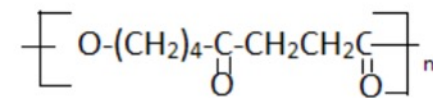
5Pa



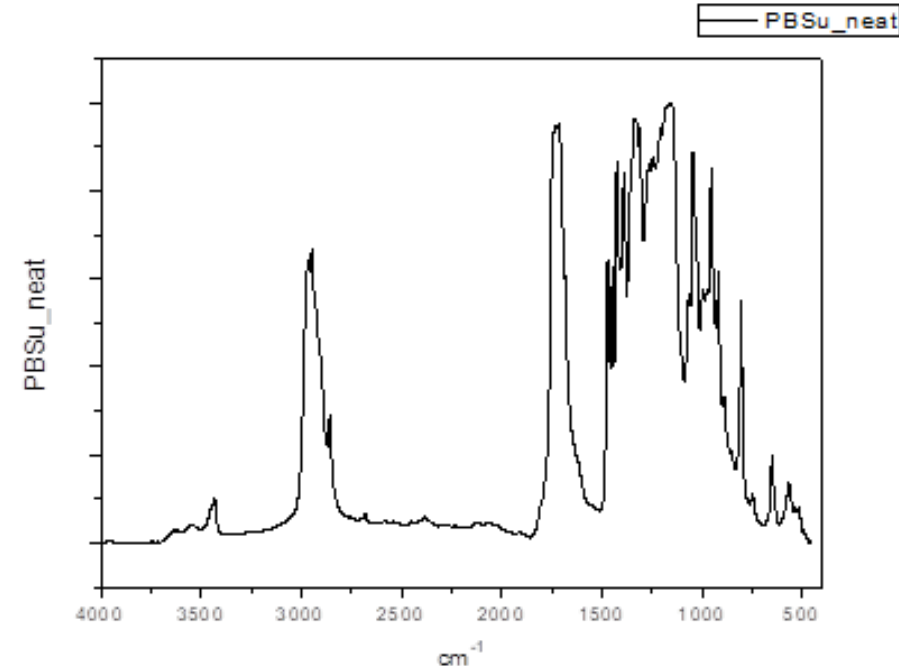
220<sup>ο</sup> C, 1h



240<sup>ο</sup> C, 1h



Διαδικασία και αντιδράσεις κατά την παρασκευή του πολυεστέρα PBSu.



Φάσμα FTIR του PBSu.



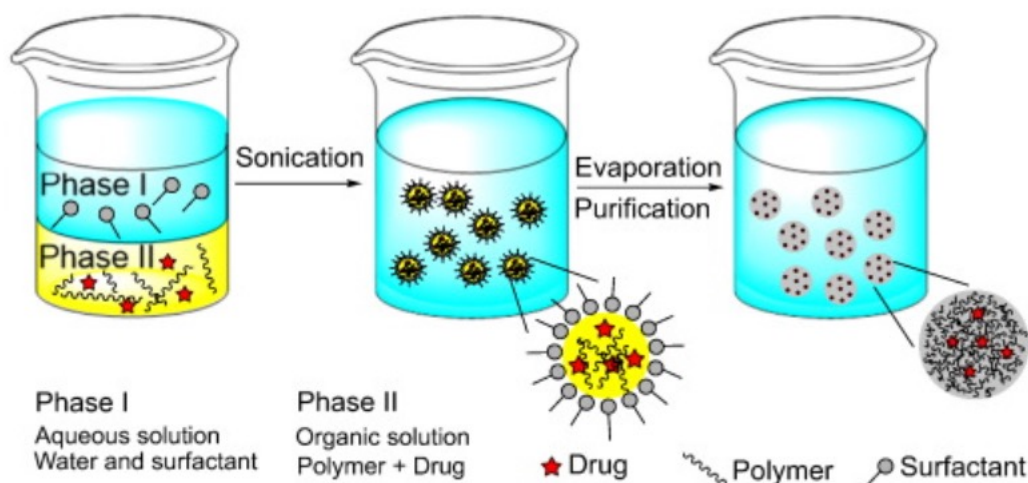
## NanoTech4Haemostatic

Οι στόχοι της ΕΕ-02 είναι η:

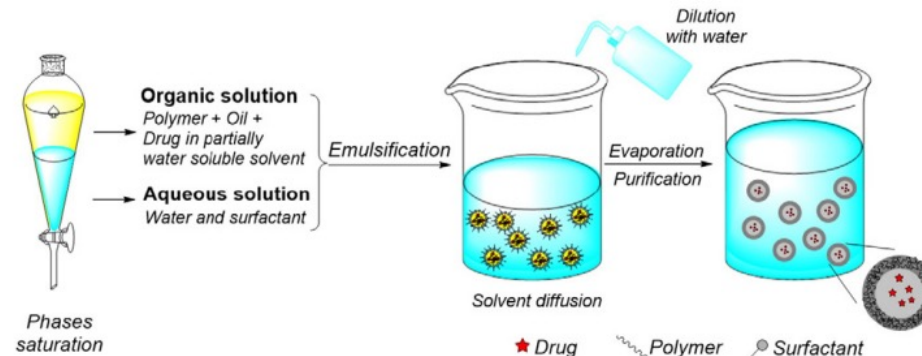
- ανασκόπηση δεδομένων
- παρασκευή νανοσωματιδίων PBSu για ενθυλάκωση ηπαρίνης
- in vitro μελέτη του ρυθμού αποδέσμευσης

με Παραδοτέα Π-2.1 την Ανασκόπηση Δεδομένων & την Σύνταξη Πρωτοκόλλων και Π-2.2 την Έκθεση αναφοράς παρασκευής νανοσωματιδίων PBSu με ενθυλάκωση ηπαρίνης και τον in vitro ρυθμό αποδέσμευσης.

Παρακάτω δίνονται σχηματικές αναπαραστάσεις, με διαφορετικές μεθόδους που μπορούν να χρησιμοποιηθούν, για την παραγωγή νανοσωματιδίων.

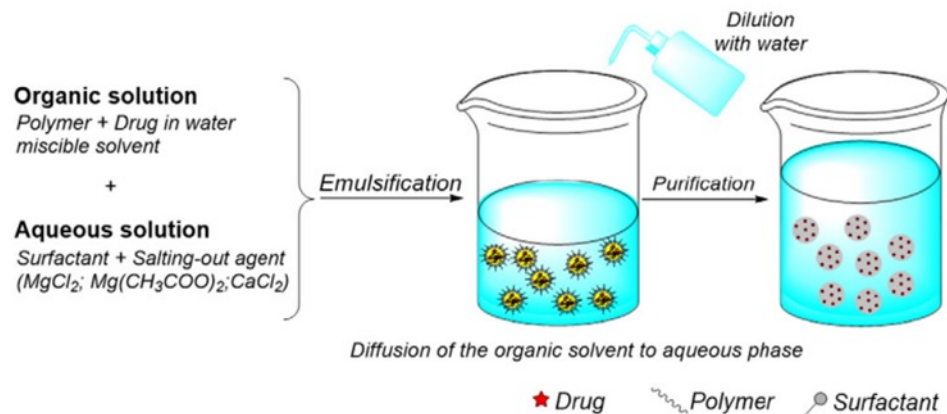


Σχηματική αναπαράσταση της μεθόδου γαλακτωματοποίησης-εξάτμισης διαλύτη για την παραγωγή νανοσφαιρών.

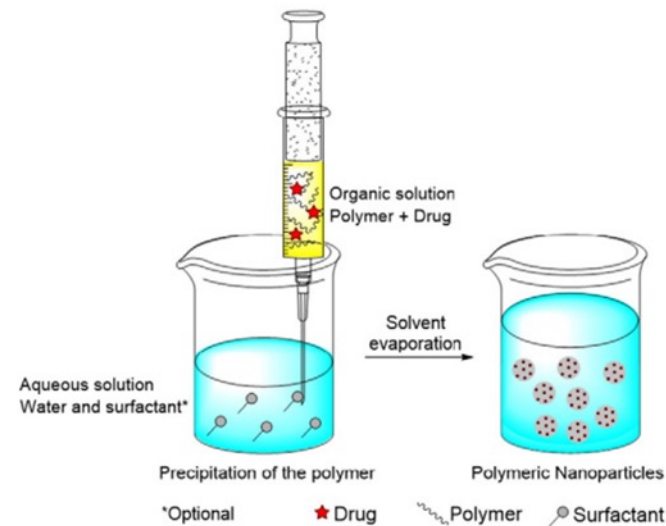


Σχηματική αναπαράσταση της μεθόδου γαλακτωματοποίησης-διάχυση διαλύτη για την παραγωγή νανοσφαιρών.

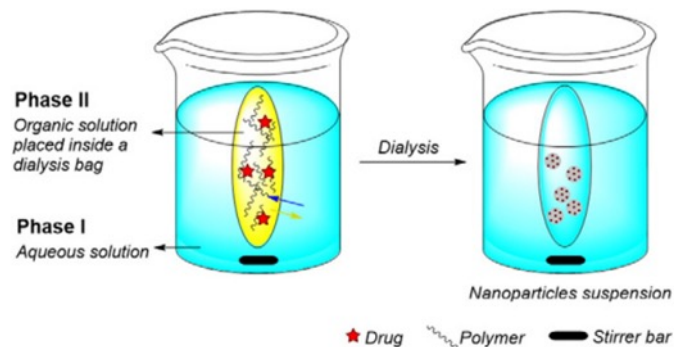
## NanoTech4Haemostat



Σχηματική αναπαράσταση της μεθόδου γαλακτωματοποίησης- Αντίστροφη αλατοποίηση για την παραγωγή νανοσφαιρών.



Σχηματική αναπαράσταση της μεθόδου σχηματισμού νανοσωματιδίων με νανοκαθίζηση ενός πολυμερούς.

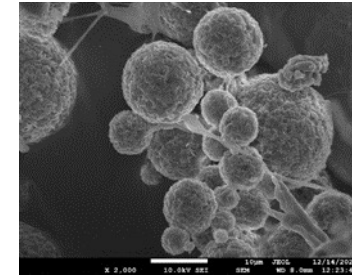
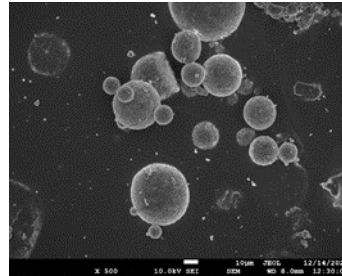
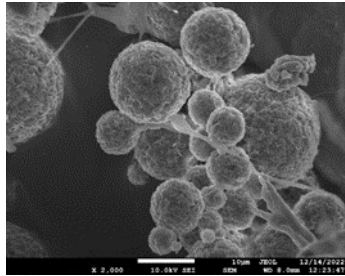


Σχηματική αναπαράσταση της μεθόδου σχηματισμού νανοσωματιδίων με διάλυση

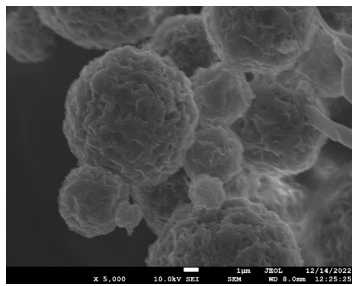
## NanoTech4Haemostatic

Οι στόχοι της ΕΕ-03 είναι:

- ο φυσικοχημικός χαρακτηρισμός των παραγόμενων νανοσφαιριδίων
- η μελέτη της βιοσυμβατότητας των νανοσωματιδίων
- ο έλεγχος αντιμικροβιακής δράσης της τροποποιημένης χιτοζάνης με αντίστοιχο Παραδοτέο Π-3.1 την Έκθεση αναφοράς χαρακτηρισμού των παραγόμενων νανοσφαιριδίων και της αντιμικροβιακής δράσης της τροποποιημένης χιτοζάνης.

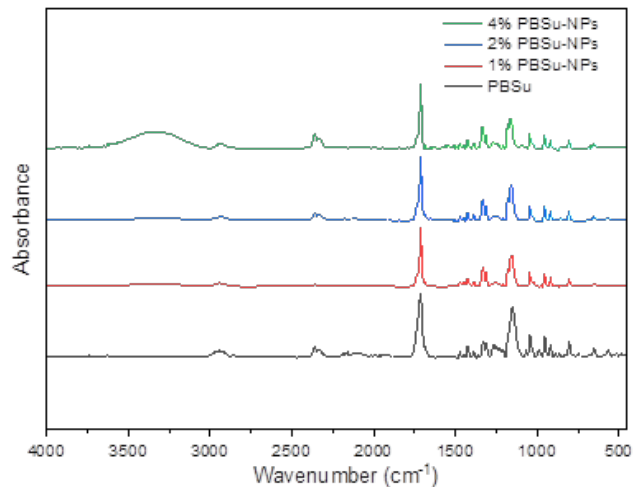


Εικόνες SEM των παρασκευασμένων νανοσωματιδίων (αριστερά) 1% PBSu-NPs (κέντρο) 2% PBSu-NPs (δεξιά) 4% PBSu-NPs

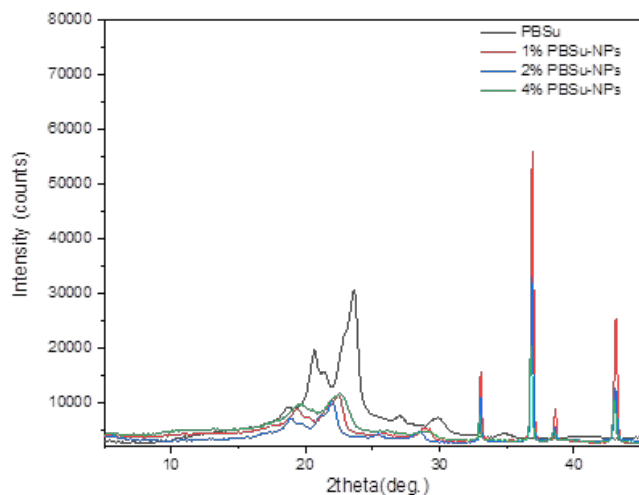


Εικόνα SEM των παρασκευασμένων νανοσωματιδίων με ενθυλακωμένη ηπαρίνη PBSu-HeP.

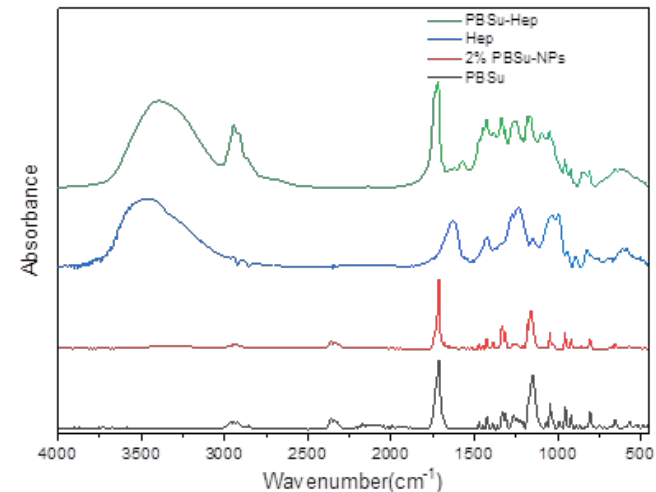
## NanoTech4Haemostatic



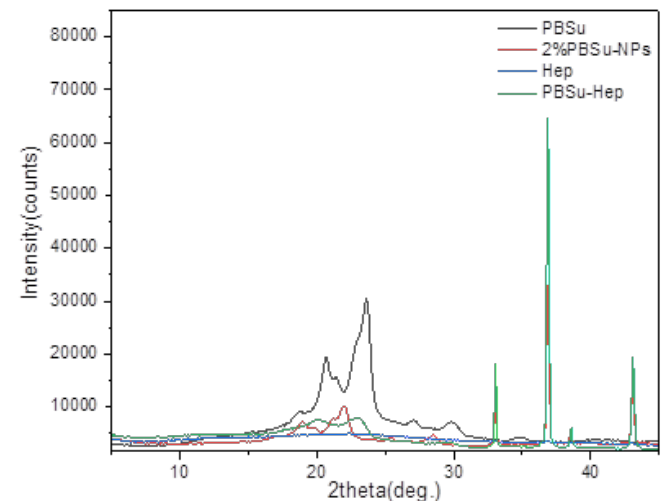
Διαγράμματα FT-IR των νανοσωματιδίων 1% PBSu-NPs, 2% PBSu-NPs, 4% PBSu-NPs και του σκέτου PBSu.



Κρυσταλλογράφημα των δειγμάτων 1% PBSu-NPs, 2% PBSu-NPs, 4% PBSu-NPs και του σκέτου PBSu

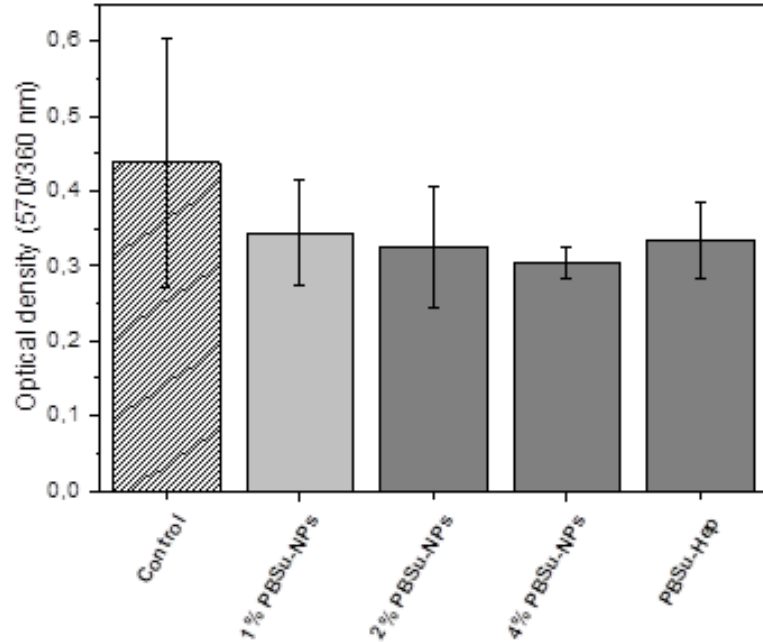


Διαγράμματα FT-IR των νανοσωματιδίων 2% PBSu-NPs, PBSu-Hep, του σκέτου PBSu και Hep.

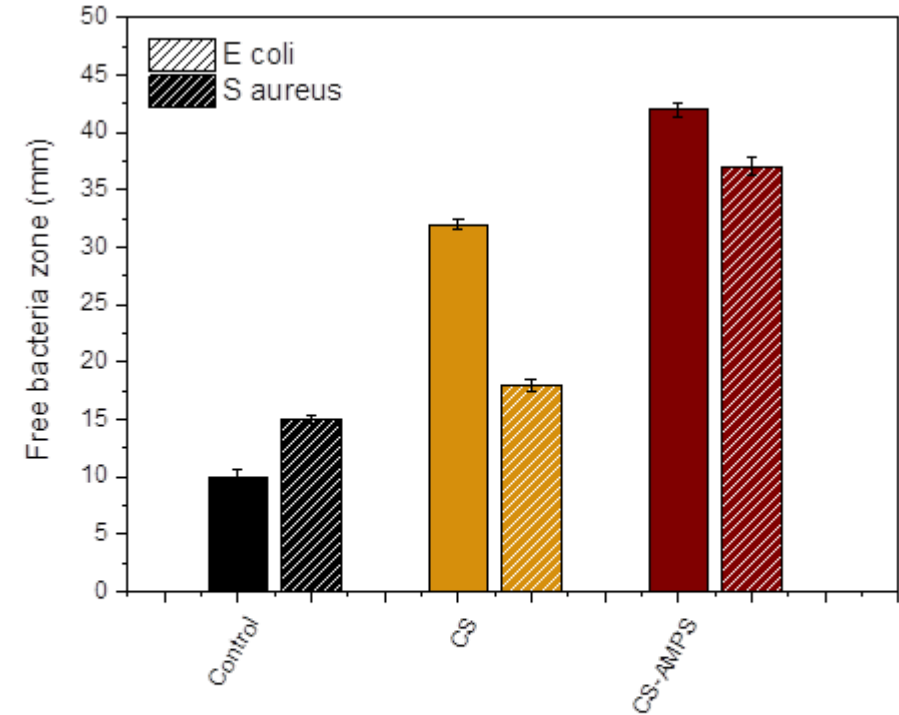


Κρυσταλλογράφημα των δειγμάτων PBSu, 2% PBSu-NPs, Hep και του PBSu-Hep.

## NanoTech4Haemostatic



Αποτελέσματα δοκιμασίας MTT των παρασκευασμένων νανοσωματιδίων μετά από 24 ώρες.



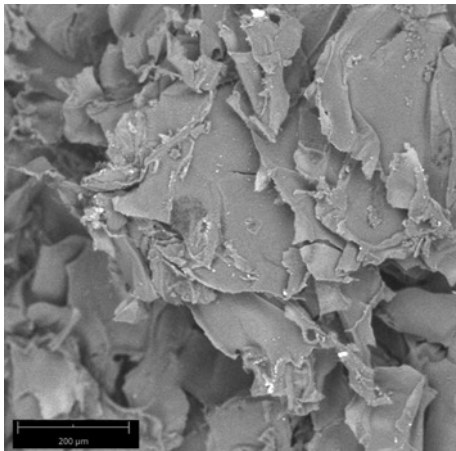
Αποτελέσματα αντιμικροβιακής δράσης των δειγμάτων CS και CS-AMPS.

## NanoTech4Haemostatic

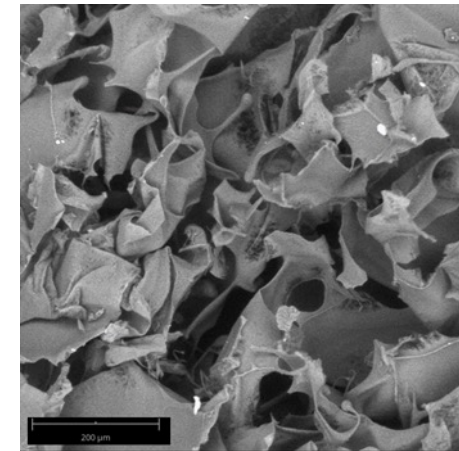
Οι στόχοι της ΕΕ-04 είναι η:

- παραγωγή παρτίδας αιμοστατικών πιλοτικής κλίμακας
- επαλήθευση καθαρισμού-Ανάπτυξη και Επικύρωση

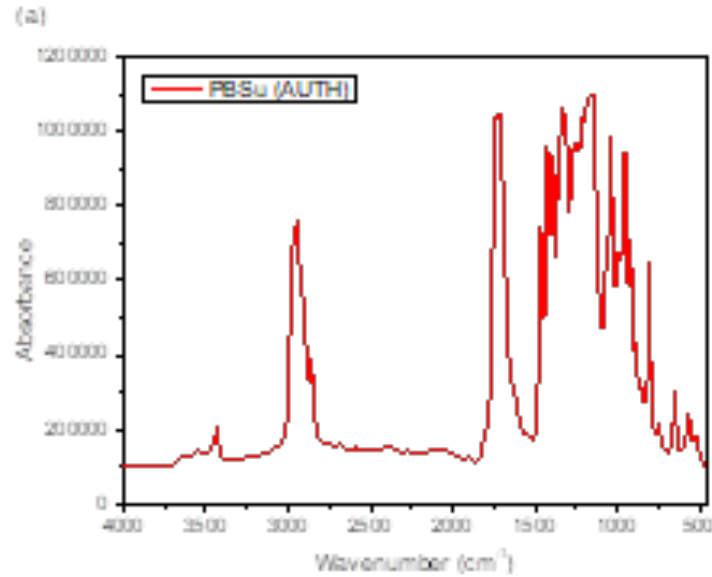
με αντίστοιχο Παραδοτέο Π-4.1 τη Βιομηχανοποίηση – Παραγωγή πιλοτικών παρτίδων και την επικύρωση (Validation) της παραγωγικής διαδικασίας.



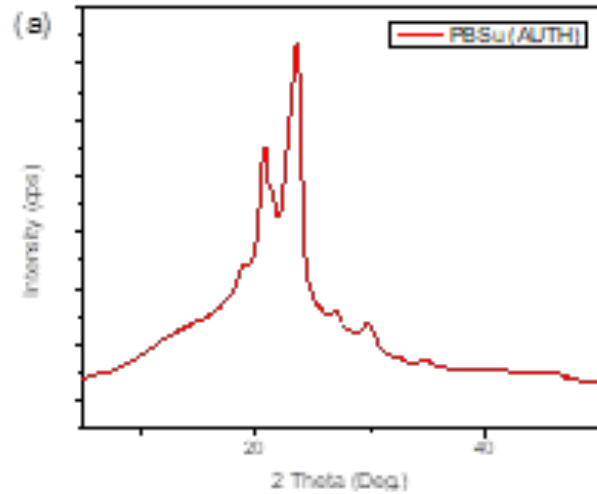
Εικόνα SEM της (αριστερά) CS-AMPS που παρασκευάστηκε σε εργαστηριακή κλίμακα, CS-AMPS (ΑΥΤΗ) και (δεξιά) της CS-AMPS που παρασκευάστηκε σε πιλοτική κλίμακα, CS-AAMPS (MEDICAIR)



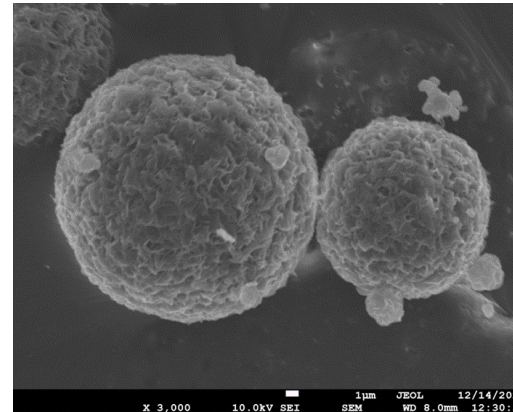
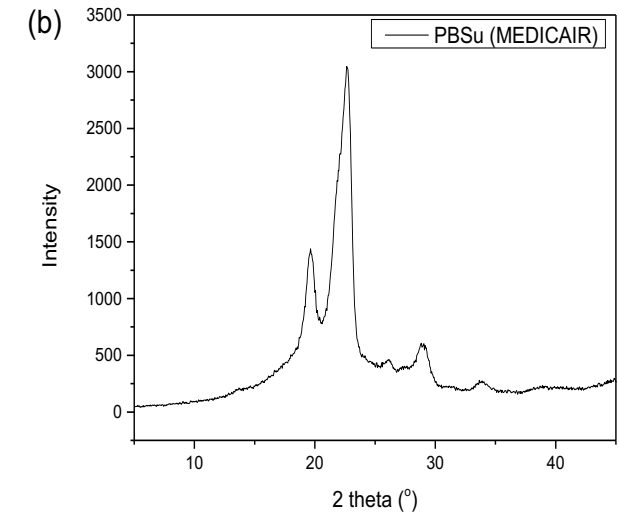
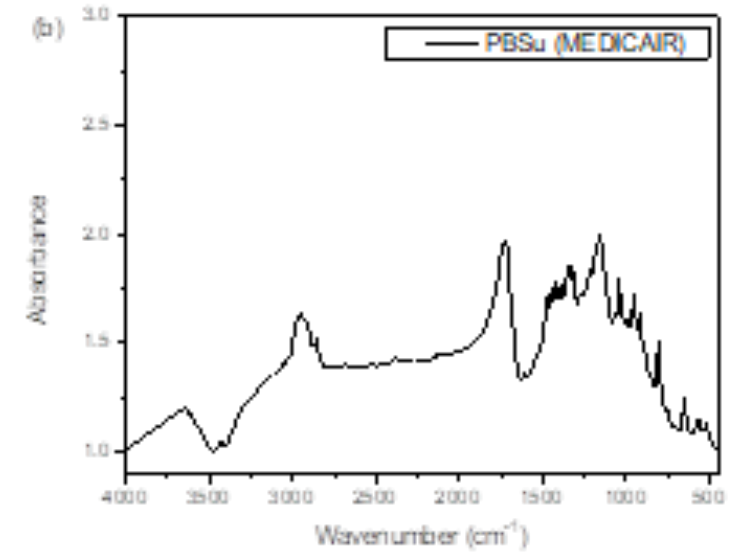
## NanoTech4Haemostatic



Τα φάσματα FTIR του PBSu που παρασκευάστηκε σε α) εργαστηριακή κλίμακα κλίμακα, PBSu (AUTH) και β) σε πιλοτική κλίμακα, PBSu (MEDICAIR).



Το κρυσταλλογράφημα του PBSu που παρασκευάστηκε σε α) εργαστηριακή κλίμακα κλίμακα, PBSu (AUTH) και β) σε πιλοτική κλίμακα, PBSu (MEDICAIR).



Εικόνα SEM των NPs που παρασκευάστηκαν σε πιλοτική κλίμακα

## NanoTech4Haemostatic

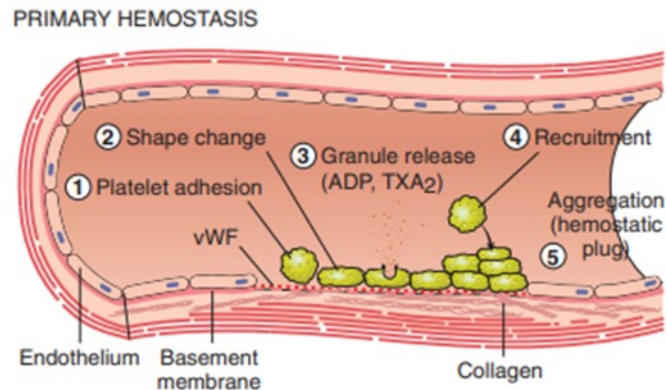
Ο στόχος της ΕΕ-05 είναι η εκπόνηση των δοκιμών σταθερότητας υπό συνθήκες ICH, με σκοπό να παρέχουν αποδείξεις πως η ποιότητα του αιμοστατικού σκευάσματος δε μεταβάλλεται με το χρόνο κάτω από την επίδραση μιας σειράς περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως θερμοκρασία, υγρασία, φως και να ορίσει το χρόνο επανελέγχου, το όριο ζωής και τις συνθήκες φύλαξης αυτού. Οι Μελέτες σταθερότητας, περιλαμβάνονται στο Παραδοτέο Π-5.1 της ενότητας αυτής.



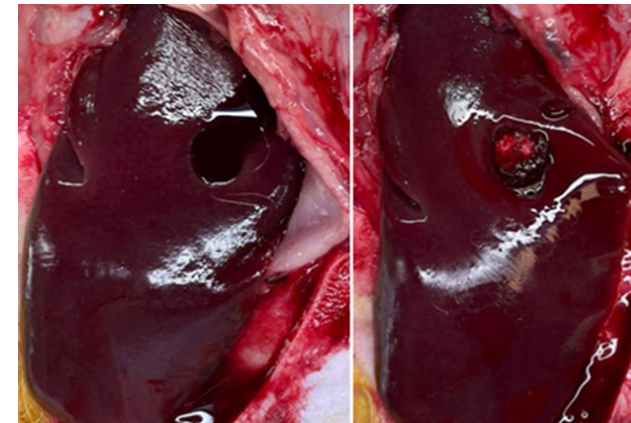
## NanoTech4Haemostatic

Οι στόχοι της ΕΕ-06 είναι η:

- In vivo μελέτη του προϊόντος
- Μελέτη αγοράς και τιμολόγηση προϊόντων με τα αντίστοιχα παραδοτέα Π-5.1 τον In vivo χαρακτηρισμό του προϊόντος και Π-5.2 την Μελέτη αγοράς και τιμολόγηση προϊόντων.

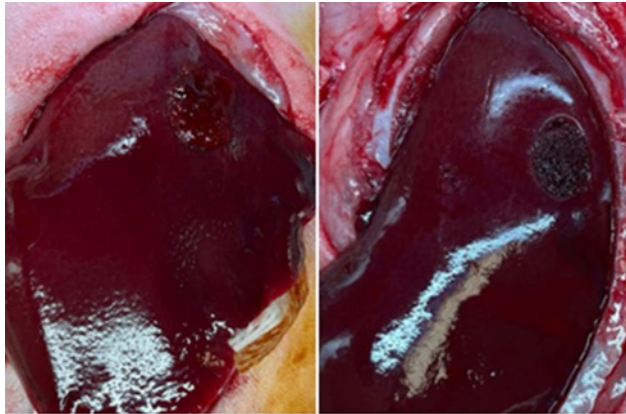


Μηχανισμός πρωτογενούς αιμόστασης σε σχηματική αναπαράσταση.



Αριστερά, το τραύμα μετά την έναρξη της αιμορραγίας. Δεξιά, το τραύμα μετά την τοποθέτηση τεμαχίου του σπόγγου CSNPH2%.

## NanoTech4Haemostatic



Αριστερά, τραύμα με τεμάχιο σπόγγου CSNP H2% σε πλήρη κορεσμό. Δεξιά, τραύμα με τεμάχιο μάρτυρα σε πλήρη κορεσμό.

Τοποθέτηση αιμοστατικού προϊόντος πάνω στην πληγή για πήξη του αίματος

