

## Väitöstiedote

Väitös 15.03.2019

# Valo-aktivoitavat lääkkeenkuljettimet

<b>Väitöskirjan nimi</b>	Photothermal Liposomal Drug Delivery Systems: Physicochemical Aspects in Particle Characterization and Drug Release from Light-Sensitive Drug Carriers
<b>Väitöskirjan sisältö</b>	<p>Liposomit soveltuvat hyvin lääkkeenkuljettimiksi, koska niiden rakenne koostuu samoista lipideistä kuin kehon omat solukalvot. Liposomi on ohuen lipidikaksoiskerroksen rajaama rakenne, jonka sisempään vesifaasiin voidaan ladata vesiliukoista ja hydrofobiseen kalvoon rasvaliukoista lääkeainetta. Liposomi voidaan herkistää valolle lisäämällä siihen valoa lämmöksi muuttavaa materiaalia. Fototerminen materiaalin absorboima energia vapautuu lämpönä, jolloin lämpötila kasvaa lokaalisti liposomin kalvorakenteen läheisyydessä aiheuttaen faasimuutoksen, joka vapauttaa lääkeaineen liposomin sisältä.</p> <p>Tämä väitöskirja koostuu neljästä vertaisarvioidusta artikkelista. Ensimmäisissä kahdessa julkaisussa on tutkittu seuraavia kysymyksiä: 1) paljonko valmiste lämpenee, 2) mikä on sovellukseen riittävä valoteho ja 3) miten lääkkeenvapautus tapahtuu? Kehitetyillä menetelmillä voidaan päättää, soveltuvatko valmisteet ylipäätään lääkkeiden annosteluun ihmisissä.</p> <p>Menetelmätutkimusta tehtiin myös kolmannessa julkaisussa, jossa esiteltiin uusi pinta-plasmonien etenemiseen perustuva mikroskopiamenetelmä, PRIM (engl. <i>surface plasmon resonance imaging microscopy</i>). Sen avulla pystyttiin havaitsemaan yksittäisiä alle 200 nm kokoisia liposomeja reaaliaikaisesti huoneenlämpötilassa ilman kalliita vakuumitekniikoita. Samalla uusi menetelmä antoi arvokasta tietoa partikkelien ominaisuuksista, valoaktiivisten liposomien osuudesta valmisteessa, sekä liposomien kokojakauman.</p> <p>Neljännessä julkaisussa määritettiin polyetyleeniglykolin (PEG) vaikutusta liposomien ominaisuuksiin. PEG-lipidien lisääminen valmisteeseen (so. PEGylointi) on standardikäytäntö lääkeformuloinnissa, koska se parantaa lääkkeen säilyvyyttä veressä ja varastossa. PEGyloinnin havaittiin vaikuttavan myös kahdella tavalla. Se levensi lääkkeenvapautuksen lämpötilaikkunaa, jolloin lämpötilaa säätämällä voidaan periaatteessa vaikuttaa lääkeannoksen määrään. Toisaalta PEGylointi aiheutti partikkelien muodon muutoksen liposomeista biselleiksi (kiekkomainen lipidipartikkeli). Tätä voitaneen hyödyntää muodon muutoksen aktivointiin perustuvassa lääkkeenvapautuksessa tai lääkkeen kohdistamisessa kohteisiin, jonne liposomit eivät pääse.</p>
<b>Väitöskirjan ala</b>	Fysikaalinen kemia
<b>Väittelijä</b>	Diplomi-insinööri Lauri Viitala synt. 5.10.1986
<b>Väitöksen ajankohta</b>	15.3.2019 klo 12.
<b>Paikka</b>	Terveysteknologiatalon auditorio F239a, Otakaari 3, Espoo.
<b>Vastaväittäjä</b>	Professori Jouko Peltonen, Åbo Akademi, Suomi
<b>Valvoja</b>	Professori Lasse Murtomäki, Aalto-yliopiston kemian tekniikan korkeakoulu
<b>Väitöskirjan verkko-osoite</b>	<a href="http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-60-8436-7">http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-60-8436-7</a>
<b>Väittelijän yhteystiedot</b>	<a href="mailto:lauri.viitala@aalto.fi">lauri.viitala@aalto.fi</a>

Press release

Defense on 15.03.2019

## Drug Delivery Systems for Light Triggering

**Title of the dissertation** Photothermal Liposomal Drug Delivery Systems: Physicochemical Aspects in Particle Characterization and Drug Release from Light-Sensitive Drug Carriers

**Contents** Liposomes function superbly as drug delivery systems because they consist of the same lipids as the cell membranes of human cells. A thin lipid bilayer confines an inner aqueous phase of the liposome. Hence, it can encapsulate water-soluble drug molecules, whereas the bilayer itself embeds hydrophobic molecules. Liposomes can be made sensitive to light by loading them with photothermal material. A photothermal agent absorbs light and releases the energy locally as heat at the vicinity of the lipid bilayer that, in turn, undergoes a phase transition and releases its drug contents.

This thesis contains four peer-reviewed publications. The first two have examined the following questions: 1) what is the temperature of the photothermal agents; 2) which light power is sufficient for the applications; and 3) what is the mechanism of the drug release? With the methods developed in the Thesis it can be deduced whether the drug delivery system is suitable to be applied in humans.

Methodology research was conducted also in the third publication where a novel plasmon-propagation-based microscopy method, surface plasmon resonance imaging microscopy (SPRIM), was introduced. This method is able to detect individual liposomes (< 200 nm) in real time, room temperature, and without expensive vacuum techniques. At the same time, it gave valuable new information of the particle properties, including the fraction of photothermal liposomes in the formulation and the size distribution of the liposomes.

In the fourth publication, the effect of polyethylene glycol (PEG) on the liposome properties was determined. Adding PEG-lipids in the lipid bilayer (PEGylation) is a standard method in drug formulation because it enhances the stability and durability of the drug carrier in blood and in storage. In this work, it was found that PEGylation causes two effects in the lipid aggregates. It widens the temperature window of the drug release, which – in principle – enables the dosage control by adjusting the temperature. Furthermore, PEGylation causes a shape transformation from liposomes to bicelles (*i.e.* disc-like lipid particulates), which could be utilized in drug release via triggered shape shift, or in the targeting of drug molecules into the targets that cannot be reached with liposomes.

**Field of the doctoral thesis** Physical Chemistry

**Doctoral candidate** M.Sc. (Tech.) Lauri Viitala  
born on 5.10.1986

**Defence date and time** 15.3.2019 at 12.

**Place of defence** Health Technology House Auditorium F239a, Otakaari 3, Espoo.

**Opponent** Professor Jouko Peltonen, Åbo Akademi University, Finland

**Custos** Professor Lasse Murtomäki, Aalto University School of Chemical Engineering

**Link to electronic thesis** <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-60-8436-7>

**Contact information of the doctoral candidate** [lauri.viitala@aalto.fi](mailto:lauri.viitala@aalto.fi)