

ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΗ ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΒΙΟΜΟΡΙΩΝ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ ΜΕΣΩ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ ΥΔΡΟΠΗΚΤΩΝ ΣΤΗΝ ΟΣΦΡΗΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ

Φ. Καραγεώργος^{1,2}, Ε. Κικκινίδης¹, Κ. Κυπαρισσίδης^{1,2*}

¹Τμήμα Χημικών Μηχανικών, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ), Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

²Ινστιτούτο Χημικών Διεργασιών και Ενεργειακών Πόρων (ΙΔΕΠ), Εθνικό Κέντρο Έρευνας και Τεχνολογικής Ανάπτυξης (ΕΚΕΤΑ), Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

(*costas.kiparissides@cperi.certh.gr)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ασθένειες του κεντρικού νευρικού συστήματος (νόσος Alzheimer, νόσος Πάρκινσον, σκλήρυνση κατά πλάκας κλπ.) αποτελούν πρωτεύων πρόβλημα για τη δημόσια υγεία λαμβάνοντας υπόψη την αύξηση του προσδόκιμου ζωής και τη γήρανση του πληθυσμού. Η θεραπεία τέτοιων διαταραχών απαιτεί την παροχή θεραπευτικών ενώσεων στον εγκέφαλο σε επαρκείς ποσότητες ώστε να προκληθεί φαρμακολογική απόκριση. Σημαντικό πρόβλημα για τη μεταφορά μεγάλου αριθμού φαρμακευτικών ενώσεων στον εγκέφαλο, κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης, αποτελεί η παρουσία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (Blood-Brain-Barrier). Από την άλλη πλευρά η ρινική κοιλότητα, και ειδικότερα το επιθήλιο της οσφρητικής περιοχής, έχει μελετηθεί ως εναλλακτικό σημείο εισόδου για τη στοχευμένη μεταφορά φαρμάκων στον εγκέφαλο, παρακάμπτοντας τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Οι υδροπηκτές (hydrogels) είναι τρισδιάστατα δίκτυα φυσικών ή συνθετικών πολυμερών τα οποία εμφανίζουν υψηλό βαθμό διόγκωσης σε υδατικά διαλύματα. Έχουν ευρεία εφαρμογή στη βιοϊατρική μηχανική, στη βιοτεχνολογία, στη φαρμακευτική κλπ. Το υαλουρονικό οξύ αποτελεί έναν φυσικό, βιοσυμβατό, βιοαποικοδομήσιμο, πολυσακχαρίτη. Οι υδροπηκτές με βάση το υαλουρονικό οξύ σχηματίζονται με χημική τροποποίηση του υαλουρονικού οξέος και μετέπειτα δικτύωση (π.χ., με χρήση κατάλληλου μέσου δικτύωσης, φωτοπολυμερισμό, κλπ.), και εφαρμόζονται για επούλωση τραυμάτων, ελεγχόμενη χορήγηση φαρμάκων, ενδοαρθρικά συμπληρώματα κλπ. Ο επί τόπου σχηματισμός μιας βιοαποικοδομήσιμης υδροπηκτής (π.χ., υαλουρονικού οξέος), που φέρει φαρμακευτική ουσία, στην οσφρητική περιοχή θα μπορούσε να αποτελέσει μια πρόταση για την επίτευξη ελεγχόμενης χορήγησης φαρμάκου στον εγκέφαλο.

Στην παρούσα μελέτη αναπτύχθηκε ένα κινητικό μοντέλο δικτύωσης υδροπηκτών με βάση το υαλουρονικό οξύ το οποίο προβλέπει αποτελεσματικά το σημείο εκκίνησης σχηματισμού της υδροπηκτής (gelation onset time) και το ρυθμό διόγκωσής της. Επιπρόσθετα, αναπτύχθηκε ένα γραμμικό ιξωδοελαστικό μοντέλο το οποίο περιγράφει τη μεταβολή του ιξώδους και της ελαστικότητας του αντιδρώντος συστήματος, σε σχέση με τις πειραματικές τιμές του μέτρου αποθήκευσης (G') και του μέτρου απώλειας (G'') του πολυμερούς κατά τη δικτύωση. Τα προαναφερθέντα μοντέλα προβλέπουν επιτυχώς την επίδραση του αρχικού μοριακού βάρους του υαλουρονικού οξέος, της συγκέντρωσης του μέσου δικτύωσης, του pH, της ιοντικής ισχύος του μέσου δικτύωσης και του βαθμού χημικής τροποποίησης στο σημείο εκκίνησης σχηματισμού της υδροπηκτής, στο βαθμό διόγκωσης και στο μέτρο αποθήκευσης της υδροπηκτής.

Επιπλέον, μελετήθηκε η αποδέσμευση φαρμάκου από την υδροπηκτική σε σχέση με το ποσοστό και την κατανομή του φαρμάκου εντός της υδροπηκτής, των ιδιοτήτων της υδροπηκτής (βαθμός δικτύωσης, Mc, κλπ) και του αριθμού των στρωμάτων αυτής, με σκοπό την επίτευξη παρατεταμένης αποδέσμευσης φαρμάκου. Το συνολικό μοντέλο συνιστά ένα πολύπλευρο εργαλείο ικανό να προβλέψει τις επιθυμητές ιδιότητες της υδροπηκτής για την αποδέσμευση του φαρμάκου στον εγκέφαλο δια μέσου της οσφρητικής περιοχής καθώς και για άλλες φαρμακευτικές εφαρμογές.