

ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ ΔΙΑΣΥΝΔΕΔΕΜΕΝΩΝ ΜΕ PEG-ΔΙΘΕΙΟΛΗ ΛΙΠΟΣΩΜΑΤΩΝ**Σταύρος Κρεμεζής^{1*}, Γιώργος Κουρμουλάκης¹, Σπυρίδων Μουρτάς^{1,2}, Σοφία Γ. Αντιμησιάρη^{1,2}**¹ Εργαστήριο Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Ρίο Πάτρας, Ελλάδα² Ινστιτούτο Επιστημών Χημικής Μηχανικής, FORTH/ICE-HT, Πλατάνι Πάτρας, Ελλάδα(*stauros_chemeng@yahoo.com)**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Τα λιποσώματα είναι μικροσκοπικά σφαιρικά σωματίδια που αποτελούνται κυρίως από φωσφολιπίδια και χοληστερόλη και χρησιμοποιούνται ως φορείς για τη χορήγηση φαρμάκων.

Για τοπική χορήγηση λιποσωμικών φαρμάκων απαιτείται η ρύθμιση των ρεολογικών ιδιοτήτων τους, η οποία μπορεί να επιτευχθεί με την ενσωμάτωσή τους σε γέλες (λιποσωμικές γέλες). Για την επιτυχή παρασκευή σταθερών λιποσωμικών γελών είναι απαραίτητη η μελέτη της χημικής διασύνδεσης λιποσωμάτων με κατάλληλα πολυμερή τα οποία μπορεί να σχηματίσουν γέλες.

Σε προηγούμενες μελέτες στο εργαστήριό μας είχαν συντεθεί παράγωγα PEG-διθειόλης τα οποία στη συνέχεια είχαν επιτυχώς αντιδράσει μέσω Michael προσθήκης με ομάδες μαλεϊμιδίου ενσωματωμένες σε λιποσώματα ως λιπίδιο-peg-μαλεϊμίδιο. Από την αντίδραση αυτή προέκυψαν λιποσωμικές δομές όπου διαπιστώθηκε ότι υπήρχε διασύνδεση των λιποσωμάτων μέσω της peg-διθειόλης, από ανάλογη αύξηση του ιξώδους.

Στην παρούσα εργασία παρασκευάστηκαν διάφορες λιπιδικές συστάσεις των ανωτέρω λιποσωμικών μορφών και μελετήθηκαν: (α) τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά των νέων μορφών (μέγεθος, πολυδιασπορά και ζ-δυναμικό), (β) η ακεραιότητά τους σε PBS και βόειο ορό, σε συνθήκες που προσομοιάζουν πιθανή in vivo χορήγηση τους.

Για τη συγκριτική μελέτη ακεραιότητας των νέων λιποσωμικών μορφών έγινε παρασκευή λιποσωμάτων (με και χωρίς [control] λιπίδιο-peg-μαλεϊμίδιο) στα οποία είχε εγκλωβιστεί καλσεΐνη, ακολούθησε αντίδραση των λιποσωμάτων με την peg-διθειόλη και στη συνέχεια έγινε η μελέτη ακεραιότητας των διασυνδεδεμένων λιποσωμικών δομών, με μέτρηση της συγκράτησης της καλσεΐνης σε αυτά, κατά την επώασή τους στους 37°C (σε PBS και ορό) για διάστημα 72 ωρών. Ελήφθησαν δείγματα σε προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα και μέτρηση του φθορισμού της ακόμα εγκλωβισμένης καλσεΐνης (latency).

Από τα αποτελέσματα των ανωτέρω μελετών προκύπτει ότι η αντίδραση της PEG-διθειόλης με τις ομάδες μαλεϊμιδίου των λιποσωμάτων οδηγεί στο σχηματισμό λιποσωμικών δομών στις οποίες παρατηρείται μικρή αύξηση του μεγέθους των λιποσωμάτων (στην περιοχή των νανοσωματιδίων), ενώ ως προς την λιποσωμική ακεραιότητά οι νέες δομές εμφανίζονται σημαντικά πιο σταθερές.