

IN VITRO ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ ΕΓΚΛΩΒΙΣΜΟΥ ΔΟΞΟΡΟΥΒΙΚΙΝΗΣ ΣΕ ΑΡΣΟΝΟΛΙΠΟΣΩΜΑΤΑ

Παρασκευή Ζαγανά², Ιωάννα Παπαγεωργίου¹, Σπυρίδων Μουρτάς², Σοφία Γ. Αντιμισιάρη^{1,2}

¹ Εργαστήριο Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Ρίο Πάτρας, Ελλάδα

² Ινστιτούτο Επιστημών Χημικής Μηχανικής, FORTH/ICE-HT, Πλατάνι Πάτρας, Ελλάδα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα **αρσονολιποσώματα** (ARSL) (λιποσώματα που φέρουν στη μεμβράνη τους αρσονολιπίδιο, εκτός από φωσφολιπίδιο και χοληστερόλη) έχουν παρασκευασθεί και μελετηθεί ως προς την σταθερότητα τους και την αντικαρκινική τους δράση σε προηγούμενες μελέτες και έχουν επιδείξει τοξικότητα έναντι καρκινικών κυττάρων αλλά όχι υγιών κυττάρων ^[1,2]. Η **δοξορουβικίνη** (DOX), ένα κοινώς χρησιμοποιούμενο αντικαρκινικό φάρμακο της ομάδας των ανθρακυκλινών, παρουσιάζει το μειονέκτημα πως 2% των ασθενών που τη λαμβάνουν εμφανίζουν καρδιομυοπάθεια, που ενδέχεται να οδηγήσει σε καρδιακή ανακοπή και θάνατο. Εγκλωβισμός δοξορουβικίνης σε PEG-λιποσώματα (λιποσώματα επικαλυμμένα με πολυαιθυλενογλυκόλη συζευγμένη με DSPE-λιπίδιο) έχει οδηγήσει σε μείωση της καρδιοτοξικότητας του φαρμάκου ^[3,4].

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκε η ικανότητα και ο βαθμός εγκλωβισμού της DOX σε PEGylated-λιποσώματα χωρίς (control liposomes) και με αρσονολιπίδιο. Συγκεκριμένα, παρασκευάστηκαν PEGylated-DSPC/Chol (20:10 mol/mol) λιποσώματα με διστεαρόυλ-φωσφατιδυλοχολίνη (DSPC) και χοληστερόλη (Chol), καθώς και PEGylated-DSPC/Chol/Ars (12:8:10 mol/mol/mol) λιποσώματα με αρσονολιπίδιο (Ars). Ακολούθησε φόρτωση της DOX στα λιποσώματα, σύμφωνα με τη μέθοδο active loading, κατά την οποία η φόρτωση πραγματοποιείται λόγω διαφοράς στις τιμές του pH εκατέρωθεν της μεμβράνης και ανταλλαγής ιόντων διαμέσου της μεμβράνης των λιποσωμάτων (pH-gradient active loading).

Αναλυτικότερα, λιποσώματα που φέρουν υδατικό διάλυμα $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ με pH=5.5 στο εσωτερικό τους επώαστηκαν με διάλυμα DOX, σε αναλογία φαρμάκου/λιπιδίου ίση με D/L=1/7 w/w στους 40 °C για 15, 30, 60 και 90 λεπτά μετά το πέρας των οποίων, ακολούθησε καθαρισμός των λιποσωμάτων και προσδιορισμός του % ποσοστού εγκλωβισμού της DOX και του τελικού D/L. Το ίδιο σεντ πειραμάτων πραγματοποιήθηκε και στους 60 °C, για να μελετηθεί η επίδραση της θερμοκρασίας στη φόρτωση του φαρμάκου.

Παρατηρήθηκε πως, με τη παραπάνω μέθοδο, επιτυγχάνονται σημαντικά ποσοστά εγκλωβισμού της DOX στα ARSL ($\leq 98\%$) σε κάποιες περιπτώσεις, γεγονός που καθιστά τις μελέτες τοξικότητας των DOX-loaded ARSL έναντι καρκινικών κυττάρων, απαραίτητες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Zagana P, Haikou M, Giannopoulou E, Ioannou PV, Antimisiaris SG (2009) Arsonoliposome interaction with cells in culture. Effect of pegylation and lipid composition. *J Mol Nutr Food Res* 53:592–599
- [2] Gortzi O, Papadimitriou E, Kontoyannis C, Antimisiaris SG, Ioannou PV (2002) Arsonoliposomes, a Novel class of arsenic-containing liposomes: effect of palmitoyl-arsenolipid-containing liposomes on the viability of cancer and normal cells in culture. *Pharm Res* 19:79–86
- [3] Gabizon, A., Shmeeda, H., Barenholz, Y., 2003. Pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin: review of animal and human studies. *Clin. Pharmacokinet.* 42, 419–436.
- [4] Rahman, A.M., Yusuf, S.Y., Ewer, M.S., 2007. Anthracycline-induced cardiotoxicity and the cardiac-sparing effect of liposomal formulation. *Int. J. Nanomed.* 2, 567–583.