



ISSN 1105-4999

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ PHARMAKEFTIKI

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΜΕ ΘΕΜΑΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
A QUARTERLY EDITION ON PHARMACEUTICAL SCIENCES' TOPICS

ΑΦΙΕΡΩΜΕΝΟ
ΣΤΟ 18^Ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

DEDICATED TO
THE 18TH
NATIONAL PHARMACEUTICAL
CONGRESS

ΤΟΜΟΣ **29** | ΤΕΥΧΟΣ **III**
VOLUME | ISSUE

ΙΟΥΛΙΟΣ - ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ **2017**
JULY - SEPTEMBER

Meritene®

Δύναμη & Τόνωση

ΣΩΜΑ ΔΥΝΑΤΟ

ΠΝΕΥΜΑ ΝΕΑΝΙΚΟ

ΥΨΗΛΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ
19 ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ &
ΑΝΟΡΓΑΝΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ



Έχετε αναρωτηθεί ποτέ γιατί, όσο περνούν τα χρόνια, γίνεται εντονότερο το αίσθημα της κόπωσης και της αδυναμίας;

Μετά την ηλικία των 50 ετών, χάνεται το 1-2% της μυϊκής μάζας του σώματός μας κάθε χρόνο.

Το Meritene® Δύναμη & Τόνωση είναι ένα θρεπτικό ρόφημα ειδικά σχεδιασμένο για άτομα μεγαλύτερης ηλικίας τα οποία:

- Δεν λαμβάνουν επαρκείς και **υψηλής ποιότητας πρωτεΐνες** στο καθημερινό τους διατολόγιο, με αποτέλεσμα να μην αναπληρώνεται η μυϊκή τους μάζα.
- Νιώθουν αίσθημα κόπωσης και χρειάζονται **Βιταμίνες & Ανόργανα Συστατικά** για τόνωση.
- Επιθυμούν να παραμείνουν δραστήριοι και ενεργοί διατηρώντας τις **καθημερινές τους δραστηριότητες** αλλά και μία **καλή ποιότητα ζωής**.

Ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.



Θα το βρείτε στα Φαρμακεία σε τρεις υπέροχες γεύσεις: Σοκολάτα, Βανίλια και Καφέ.

Αποκλειστική διανομή στην Ελλάδα

 **ΦΑΡΜΑΣΕΥΣ**

ΦΑΡΜΑΣΕΥΣ - ΛΙΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
10ν γρ. Είσοδος: 100α Αθηνών-Ρεθύμης, 11564 Κηφισιά
ΤΗΛ.: 210 6254000 Fax: 210 6254810
Γραφείο Παρασκευαστή:
Αθηναιοπούλες 24, 551 33 Κόκκινο, Θεσσαλονίκη
ΤΗΛ.: 2310 480100
Για παραγγελίες: ΤΗΛ.: 210 6294029 Fax: 210 6294030
e-mail: orders@lilly.gr www.lilly.gr



The Challenge Test Laboratory

COSMETIC TEST

COSMETIC EFFICACY

PHARMACEUTICAL TEST

ANTIMICROBIAL TEST



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ / CONTENTS

Της Σύνταξης.....	5	Editorial Note.....	5
Χαιρετισμός	6	Welcome Note	6
Οργανωτική Επιτροπή	7	Organizational Committee	7
Αιγίδες, Υποστηρικτές, Χορηγοί.....	9	Auspices, Supporters, Sponsors.....	9
Προφορικές Ανακοινώσεις	10	Oral Communications	10
Αναρτημένες Ανακοινώσεις	23	Posters	23

ZITA MEDICAL MANAGEMENT
1ο χλμ. Παιανίας - Μαρκοπούλου
19002, Παιανία, Ελλάδα

Τηλ.: + 30 211 100 1772

E-mail: t.tassou@zita-management.com

ZITA MEDICAL MANAGEMENT
1st klm Peanias - Markopoulou
19002, Peania, Greece

Tel.: + 30 211 100 1772

E-mail: t.tassou@zita-management.com

Της Σύνταξης

Αγαπητοί αναγνώστες/στριες

Η Συντακτική Επιτροπή της "Φαρμακευτική" ανταποκρινόμενη στο αίτημα της Οργανωτικής Επιτροπής του 18ου Πανελλήνιου Φαρμακευτικού Συνεδρίου, αποφάσισε να αφιερώσει το παρόν τεύχος στην κορυφαία αυτή διοργάνωση της Πανελλήνιας Ένωσης Φαρμακοποιών με την ευκαιρία και της συμπλήρωσης 35 χρόνων από τη διεξαγωγή του πρώτου συνεδρίου το 1982.

Στα πλαίσια αυτά η Φαρμακευτική, με στόχο να προβάλλει την ερευνητική δραστηριότητα των νέων επιστημόνων, φιλοξενεί τις περιλήψεις των εργασιών που παρουσιάζονται ως προφορικές ή αναρτημένες ανακοινώσεις στο επιστημονικό Forum στα πλαίσια του 18ου Πανελλήνιου Φαρμακευτικού Συνεδρίου. Οι εργασίες εντάσσονται στις βασικές θεματικές ενότητες των Φαρμακευτικών Επιστημών, τη Φαρμακευτική Τεχνολογία, τη Φαρμακευτική Χημεία και Ανάλυση, τα Φυσικά Προϊόντα, τη Φαρμακολογία και έχουν εκπονηθεί στα τρία Φαρμακευτικά Τμήματα τα χώρας, στο Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, στο Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης και στο Πανεπιστήμιο Πατρών.

Θεωρούμε ότι το παρόν τεύχος της Φαρμακευτικής μπορεί να αποτελέσει πρωτογενή πηγή αναφοράς για το 18ου Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Συνέδριο και αποτυπώνει αντιπροσωπευτικά τις επιστημονικές εξελίξεις στο φαρμακευτικό χώρο που πλαισιώνουν την υπόλοιπη θεματολογία και η οποία αφορά στην πολιτική και στρατηγική στο χώρο του φαρμάκου και στις προοπτικές που ανοίγονται.

Αγαπητοί συνάδελφοι

Σας καλωσορίζουμε στο **18ο Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Συνέδριο** που οργανώνεται από την Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών και θα διεξαχθεί στην **Αθήνα, στο Ζάππειον Μέγαρο το διάστημα 6 έως 8 Οκτωβρίου 2017**. Το συνέδριο της Πανελλήνιας Ένωσης Φαρμακοποιών αποτελεί το καθιερωμένο επιστημονικό και επαγγελματικό βήμα όλων των φαρμακοποιών σε όλους τους τομείς δραστηριοποίησής τους. Άλλωστε, **«Ο φαρμακοποιός στο φάρμακο τα πάντα ποιώνει!»**.

Το 18ο Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Συνέδριο εκτός των Στρογγυλών Τραπεζών, Διαλέξεων και Συμποσίων εμπλουτίζεται από τις εργασίες των πανεπιστημιακών και των φοιτητών μας, περιλήψεις των οποίων φιλοξενούνται στο παρόν τεύχος της «Φαρμακευτικής».

Καθ' όλη την διάρκεια του συνεδρίου θα διεξάγεται έκθεση ζωγραφικής - γλυπτικής φαρμακοποιών, έκθεση εμπορικών εταιριών και Drug design - Τρισδιάστατες προβολές.

Μερικά από τα θέματα που θα συζητηθούν κατά την διάρκεια του συνεδρίου είναι:

- Νομοθετικό Πλαίσιο: Τι άλλαξε; Τι δεν άλλαξε;
- Πόσο οι κώδικες δεοντολογίας επέδρασαν στην ορθολογική χρήση φαρμάκων;
- Φαρμακευτική Πολιτική στον πυρήνα της Δημόσιας Υγείας (rebate, clawback)
- Φαρμακευτική Πολιτική στον 21ο αιώνα
- Συνταγογραφικές επιλογές και θεραπευτικά πρωτόκολλα
- Η αναγκαία εμπλοκή
- Γενόσημα, Ανεκπλήρωτοι πόθοι
- Νόσοι φθοράς και αγωγές αναχαίτισής τους
- Ψυχικές διαταραχές εν καιρώ κρίσης
- Φαρμακευτικό Marketing
- Κλινικές μελέτες, Έρευνα και Ανάπτυξη νέων φαρμάκων
- Η φαρμακολογία του φαρμακείου
- Φυσικά Φάρμακα
- Η Φαρμακευτική επιστήμη τον 21ο αιώνα
- Φαρμακολογία στη ΜΕΘ
- Γονιδιακή Αγωγή - Εφαρμογές N.M.R. στη μελέτη φαρμάκων.

Το συνέδριο μας απευθύνεται στο σύνολο των Φαρμακοποιών της χώρας σε μια περίοδο ερευνητικής, επιστημονικής και επαγγελματικής ανασύνταξης, και σας ευχαριστούμε για την ενεργό συμμετοχή σας.

Σας καλούμε να συμβάλετε στην επιτυχία του Συνεδρίου μέσα από γόνιμο και δημιουργικό διάλογο.

***Ο Πρόεδρος του Συνεδρίου
Καθηγητής Γιώργος Σπυρούλιας***

***Ο Πρόεδρος της Οργανωτικής Επιτροπής
Νικόλαος Κόλμαν***

<i>Ο Πρόεδρος του Συνεδρίου</i> Καθηγητής Γιώργος Σπυρούλιας	<i>Ο Πρόεδρος της Οργανωτικής Επιτροπής</i> Νικόλαος Κόλμαν
--	---

ΠΡΟΕΔΡΟΙ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

<i>Πρόεδρος</i>	Γιώργος Σπυρούλιας
<i>Αντιπρόεδροι</i>	Παναγιώτης Μαράκος Δήμητρα Χατζηπαύλου Λίτινα
<i>Επίτιμος Πρόεδρος</i>	Σταύρος Δέμος

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

<i>Πρόεδρος</i>	Ν. Κόλμαν
<i>Γ. Γραμματέας</i>	Γ. Πανουτσόπουλος
<i>Αντιπρόεδροι</i>	Δ. Πανίδης Κ. Γκιρτής
<i>Ταμίας</i>	Μ. Ευθυμιοπούλου
<i>Μέλη</i>	Χ. Ραυτόπουλος Ε. Αλεξόπουλος Α. Τσιτομενέας Σ. Βοβολίνης

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

<i>Πρόεδροι</i>	Β. Δημόπουλος, Ε. Παπαδημητρίου
<i>Αντιπρόεδροι</i>	Σ. Αντιμησιάρη, Ε.Ρέκκα, Ι. Χήνου
<i>Μέλη</i>	Κ. Αυγουστάκης, Κ. Δεμέτζος, Χ. Κομούτσης, Χ. Κοντογιάννης, Σ. Κυρούδη, Σ. Μητάκου, Ε. Μικρός, Σ. Νικολαρόπουλος, Χ. Παναγιωτίδης, Λ. Παπαδοπούλου, Α. Παπαπετρόπουλος, Ν. Πουλή, Γ. Πατρινός, Χ. Ρέππας, Β. Ρούσσης, Ε. Σκαλτσά, Λ. Σκαλτσούνης, Θ. Σκλαβιάδης, Γ. Σπυρούλιας, Ο. Τζάκου, Σ. Τοπούζης, Α. Τσοτίνης

ΤΙΜΗΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μ. Αγγελάκας, Α. Αυγερινός, Γ. Βασιλόπουλος, Α. Κακουλίδου, Μ. Καπετανίδου, Ε. Κοκκάλου, Π. Κουρουνάκης, Π. Μαχαίρας, Μ. Μιτάκης, Π. Μποσκόπουλος, Γ. Παπαϊωάννου, Δ. Πατρίκος, Τ. Πολίτου, Λ. Σκαλτσούνης, Ι. Τσέτη, Α. Τσιφτσόγλου, Δ. Φιλιώτης, Ν. Χούλης

ΤΙΜΗΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΘΕΣΜΩΝ

Σ. Αναστασόπουλος (Α-Η Chamber), Αικ. Αντωνίου (ΕΟΦ), Π. Αποστολίδης (ΣΦΕΕ), Μ. Βλασταράκος (ΠΙΣ), Α. Γαλανόπουλος (ΠΡΟΣΥΦΑΠΕ), Θ. Γιαρμενίτης (Π.Σ. ΒΑΚ), Γ. Δόκιος (ΕΦΕΧ), Κ. Θεοδοσιάδης (ΠΦΣ), Δ. Κούβελας (ΑΠΘ), Γ. Κυριόπουλος (ΕΣΔΥ), Κ. Λουράντος (ΦΣΑ), Δ. Μακριδάκη (ΠΕΦΝΙ), Σ. Μπερσίμης (ΕΟΠΥΥ), Σ. Νάσιου (ΕΕΦΑΜ), Χ. Νικολάου (ΚΕΣΥ), Δ. Πανταζής (ΙΦΕΤ), Γ. Πατούλης (ΙΣΑ), Θ. Τρύφων (ΠΕΦ)

ΛΙΠΟΣΩΜΙΑΚΕΣ ΦΟΡΜΟΥΛΕΣ

Συμπληρώματα Διατροφής

...το μέλλον των συμπληρωμάτων διατροφής

ΤΑ ΛΙΠΟΣΩΜΑΤΑ

- Τα λιποσώματα είναι καινοτόμα συστήματα μεταφοράς συμπληρωμάτων διατροφής.
- Βελτιώνουν τη απορρόφηση βιταμινών και βιοδραστικών μορίων, καθώς και τη βιοδιαθεσιμότητά τους.
- Τα συμπληρώματα διατροφής βασισμένα στην τεχνολογία των λιποσωμάτων αυξάνουν την απορρόφησή τους, και κατά συνέπεια και την αποτελεσματικότητά τους.
- Τα συμπληρώματα διατροφής της **Doctor's Formulas** περιέχουν λιποσώματα* με αυξημένη αποτελεσματικότητα.

* συγκέντρωση λιπιδίων - δομικών συστατικών των λιποσωμάτων από 25 έως 100mg/ml.



www.doctorsformulas.com



ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ



ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΕΣ



ΧΟΡΗΓΟΙ



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ FORUM

**Προφορικές
Ανακοινώσεις**

SCIENTIFIC FORUM

**Oral
Communications**

ORAL 01

Η Βιοφυσική των βιοαποκρινόμενων Νανοσυστημάτων μεταφοράς φαρμακομορίων μέσω φυσικοχημικής, μορφολογικής και τοξικολογικής μελέτης

Νικόλαος Ναζίρης¹, Νατάσσα Πίππα^{1,2}, Δημήτρης Στέλλας^{3,4}, Χρυσοστόμου Βαρβάρα²,
Στέργιος Πίσπας², Κώστας Δεμέτζος^{1,*}, Marcin Libera⁵, Barbara Trzebicka⁵

1. Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

2. Ινστιτούτο Θεωρητικής και Φυσικής Χημείας, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Αθήνα, Ελλάδα

3. Ίδρυμα Βιοϊατρικής Έρευνας, Ακαδημία Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

4. Κλάδος Εμβολίων, Κέντρο Έρευνας Καρκίνου, Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου, Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας, Frederick Maryland, ΗΠΑ

5. Κέντρο Πολυμερών και Υλικών Άνθρακα, Πολωνική Ακαδημία Επιστημών, Πολωνία

(*) demetzos@pharm.uoa.gr

Εισαγωγή

Η αξιοποίηση στη θεραπευτική βιοϋλικών τα οποία μεταβάλλουν τις ιδιότητές τους κατά την έκθεση σε φυσικά ή χημικά ερεθίσματα αποσκοπεί στην ανάπτυξη νανοφορέων με καινοτόμες λειτουργίες, οι οποίοι έχουν την ικανότητα να απαντούν στις διακυμάνσεις του φυσιολογικού περιβάλλοντος του οργανισμού. Ο συνδυασμός δύο ή παραπάνω ειδών βιοϋλικών στον ίδιο φορέα αποδίδει χημικά/μικτά καινοτόμα νανοσυστήματα μεταφοράς φαρμακομορίων.

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν ο σχεδιασμός, η ανάπτυξη και η μελέτη βιοαποκρινόμενων χημικών/μικτών λιποσωμάτων, αποτελούμενων από φωσφολιπίδιο και pH-ευαίσθητο αμφίφυλο κατά συστάδες συμπολυμερές, τα οποία θα αποτελέσουν μία έξυπνη πλατφόρμα για τη μεταφορά και στόχευση φαρμακομορίων και πρωτεϊνών σε καρκινικούς όγκους.

Υλικά

Τα βιοϋλικά που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη των εν λόγω νανοφορέων ήταν το φωσφολιπίδιο L-α-φωσφατιδυλοχολίνη υδρογονωμένης σόγιας

(HSPC) και το συμπολυμερές πολυ(μεθακρυλικός εστέρας της διμεθυλαμιναιθανόλης)-b-πολυ(μεθακρυλικός εστέρας της δωδεκανόλης) (PDMAEMA-b-PLMA). Συγκεκριμένα, συντετέθησαν δύο πολυμερή, τα 1 και 2, με μοριακή σύσταση 70-30 και 60-40 αντιστοίχως.

Μέθοδος

Η σύνθεση των συμπολυμερών πραγματοποιήθηκε μέσω πολυμερισμού RAFT. Τα λιποσώματα, παρασκευάστηκαν με τη μέθοδο του λεπτού λιπιδικού υμενίου, σε δύο διαφορετικές μοριακές αναλογίες λιπιδίου: πολυμερές. Εν συνεχεία, τα χαρακτηρίστηκαν πλήρως ως προς τις φυσικοχημικές τους ιδιότητες, μέσω δυναμικής, ηλεκτροφορητικής και στατικής σκεδάσεως φωτός (DLS, ELS και SLS). Επιπλέον, η μορφολογία των συστημάτων μελετήθηκε με μικροσκοπία ατομικών δυνάμεων (AFM) και κρυογονική μικροσκοπία μετάδοσης ηλεκτρονίων (cryo-TEM) και τελικώς, πραγματοποιήθηκε in vitro αξιολόγηση της νανοτοξικότητάς τους.

Αποτελέσματα

Τα λιποσώματα που αναπτύχθηκαν είχαν μέγεθος μεταξύ 100-200nm, ικανοποιητική πολυδιασπορά και

φυσική σταθερότητα εις βάθος χρόνου. Η απεικόνιση των νανοσυστημάτων ανέδειξε τη μορφολογία της μεμβράνης, η οποία σχετίζεται με τη βιοφυσική και τη βιολογική σταθερότητά τους. Τελικώς, η τοξικότητα βρέθηκε χαμηλή, αλλά αυξανόμενη με τη μορφοποίηση μεγαλύτερης ποσότητας πολυμερούς.

Συμπεράσματα

Η μελέτη της φυσικοχημείας και μορφολογίας των βιοαποκρινόμενων χιμαιρικών λιποσωματικών νανοσυστημάτων συντελείστην πρόβλεψη της τοξικότητας και αναδεικνύει τη βιοφυσική τους, ώστε δύναται να αναπτυχθούν κατάλληλοι καινοτόμοι νανοφορείς φαρμακομορίων.

ORAL 02

Πολυλειτουργικοί χιμαιρικοί νανοφορείς μεταφοράς και ελεγχόμενης αποδέσμευσης φαρμάκων

Νατάσσα Πίππα^{1,2,*}, Στέργιος Πίσπας², Κώστας Δεμέτζος¹

1. Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Φαρμακευτική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

2. Ινστιτούτο Θεωρητικής και Φυσικής Χημείας, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Αθήνα, Ελλάδα

(*) natpipra@pharm.uoa.gr

Εισαγωγή

Οι χιμαιρικοί νανοφορείς είναι μεικτά συστήματα που αποτελούνται από περισσότερα του ενός υλικά για την παρασκευή και ανάπτυξη συστημάτων μεταφοράς και ελεγχόμενης αποδέσμευσης φαρμακομορίων [1,2].

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη των φυσικοχημικών χαρακτηριστικών χιμαιρικών λιποσωμάτων που αποτελούνται από συμπολυμερή κατά συστάδες και λιπίδια, καθώς και ο εγκλωβισμός και η αποδέσμευση φαρμακομορίων.

Υλικά

Χρησιμοποιήθηκαν δύο λιπίδια: υδρογονομένη φωσφατιδιλοχολίνη σόγιας (L- α -phosphatidylcholine, hydrogenated (Soy)-(HSPC)) και διπαλμιτική φωσφατιδυλοχολίνη (1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine-(DPPC)) και το πολυμερές κατά συστάδες poly(oligoethyleneglycolacrylate)-b-poly(laurylacrylate) (POEGA-PLA) σε διαφορετικές μοριακές αναλογίες σε υδατικά μέσα διασποράς.

Μέθοδος

Τεχνικές σκέδασης φωτός, διαφορική θερμιδομετρία σάρωσης (DSC) και απεικονιστικές τεχνικές (cryo-TEM) χρησιμοποιήθηκαν για μελετηθεί η δομή και οι ιδιότητες των νανοφορέων, καθώς και η συνεργασιμότητα των συστατικών.

Αποτελέσματα

Τα πειράματα με το DSC έδειξαν σημαντική αλληλεπίδραση του συμπολυμερούς κατά συστάδες με τη λιπιδική διπλοστοιβάδα και προτάθηκε μία ανομοιογενής κατατομή των αλυσίδων του συμπολυμερούς και πλάγιο διαχωρισμό φάσεων (lateral phase separation) των συστατικών της μεικτής μεμβράνης. Σχηματισμός κυστιδίων παρατηρήθηκε στις περισσότερες των περιπτώσεων με cryo-TEM με τη μεικτή μεμβράνη να παρουσιάζει κόμβους (kinks), γεγονός που έρχεται σε συμφωνία με τα πειράματα DSC. Μία σειρά πειραμάτων βιοσυμβατότητας έδειξαν καλή *in vitro* βιολογική σταθερότητα και χαμηλή κυτταροτοξικότητα *in vivo* για τους καινοτόμους νανοφορείς. Η ιβουπροφαίνη χρησιμοποιήθηκε ως φαρμακομόριο μοντέλο για να

μελετηθούν οι ιδιότητες φόρτωσης και αποδέσμευσης των παρασκευασθέντων μεικτών κυστιδίων λιπιδίων/συμπολυμερούς κατά συστάδες.

Συμπεράσματα

Τα DPPC / HSPC: POEGA-PLA χιμαιρικά συστήματα θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως πλατφόρμες αποδέσμευσης, προκειμένου να αναπτυχθούν ναοφάρμακα με προστιθέμενη αξία για την ενσω-

μάτωση και την αποδέσμευση τοξικών φαρμάκων.

Βιβλιογραφία

[1] Pippa N, Pispas S, Demetzos C (2016), Current Pharmaceutical Design 22(19):2788-2795.

[2] Pippa N, Stellas D, Skandalis A, Pispas S, Demetzos C, et al., (2016), European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 107(1):295-309.

ORAL 03

Συγκριτική μελέτη της σχέσης δομής-δραστικότητας των macro επικρατειών των άλφα ιών mayaro και chikungunya

Αικατερίνη Χ. Τσίκα¹, Ευστάθιος Μελέκης¹, Σοφία-Αντιγόνη Δ. Τσατσούλη¹,
Μιχαήλ Β. Λυκούρας¹, Julie Lichière², Χρήστος Θ. Χασάπης¹, Ειρήνη Μαργιωλάκη³,
Νικόλας Παπαγεωργίου², Bruno Coutard², Detlef Bontrop⁴, Σπυρούλιας Γ. Α.¹

1.Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Ρίο, Πάτρα, Ελλάδα - GR-26504

2.AFMB, UMR7257 CNRS/Aix Marseille Université, Μασσαλία CEDEX 9, Γαλλία

3.Τμήμα Βιολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών, Ρίο, Πάτρα, Ελλάδα - GR-26504

4. Ινστιτούτο Φυσιολογίας II, Πανεπιστήμιο Φράιμπουργκ, Φράιμπουργκ, Γερμανία

Εισαγωγή

Τις τελευταίες δεκαετίες επιδημίες οφειλόμενες σε RNA ιούς, όπως οι Zika, Ebola, West Nile, Chikungunya έχουν πλήξει τη διεθνή κοινότητα. Πολλοί μεταδίδονται χρησιμοποιώντας ως φορείς κουνούπια του γένους *Aedes albopictus* και σε αυτούς ανήκουν οι άλφα ιοί Mayaro και Chikungunya. Τα συγκεκριμένα είδη εξαπλώθηκαν ταχύτατα σε αστικές περιοχές προκαλώντας πολύ σοβαρές μυοσκελετικές παθήσεις ενώ δεν υπάρχουν εγκεκριμένα εμβόλια ή αντιικές θεραπείες για την πρόληψη και την αντιμετώπισή τους. Τμήμα τις αντιγραφικής τους μηχανής αποτελούν οι macro επικράτειες, μέλη μιας ευρύτερης δομικής οικογένειας, συντηρημένης σε όλους τους οργανισμούς. Στον άνθρωπο συναντώνται σε πρωτεΐνες εμπλεκόμενες σε καρκίνο και ανοσολογική απόκριση.

Σκοπός

Συγκριτική μελέτη της σχέσης δομής-δραστικότητας των macro επικρατειών των δύο ιών μέσω Φασματοσκοπίας NMR.

Υλικά

Πλασμιδιακοί φορείς, βακτηριακά κύτταρα *E.coli*, επισημασμένα ισότοπα (¹⁵N, ¹³C, ²H), εκκινητές, στήλες χρωματογραφίας, νουκλεοτιδικά παράγωγα αδενοσίνης, ολιγονουκλεοτίδια RNA.

Μέθοδος

Κατευθυνόμενη μεταλλαξιγένεση, επιλεκτική επισήμανση αμινοξέων, έκφραση και απομόνωση πρωτεϊνών, προσδιορισμός δομής και τιτλοδοτήσεις μέσω φασματοσκοπίας NMR, EMSA.

Αποτελέσματα

Στην παρούσα εργασία εκφράστηκαν και απομονώθηκαν σε μεγάλη απόδοση και υψηλή καθαρότητα οι macro επικράτειες των δύο ιών. Πραγματοποιήθηκε ο προσδιορισμός της δομής τους μέσω Φασματοσκοπίας NMR σε υψηλή διακρισιμότητα. Μελέτες δέσμευσης των φυσικών αλληλουχιών αλλά και μεταλλαγμάτων τους, με παράγωγα αδενοσίνης απέδειξαν την εκλεκτικότητα των τομέων για το μόριο ADP-ribose και για συγκεκριμένα ολιγονουκλεοτίδια RNA. Ακόμα, προσδιορίστηκε η επιφάνεια δέσμευσης και τα «κρίσιμα» αμινοξέα για κάθε αλληλεπίδραση.

Συμπεράσματα

Οι δυο τομείς, δομικά, χαρακτηρίζονται ως μικτές $\alpha/\beta/\alpha$ δομές. Διαθέτουν θετικά φορτισμένη κοιλότητα δέσμευσης και συγγενεία δέσμευσης για το μόριο ADP-ribose (μM).

Η χαρτογράφηση της εκάστοτε κοιλότητας και ο προσδιορισμός της δομής των συμπλόκων προσφέρουν φαρμακόφορα χαρακτηριστικά, τα οποία αποτελούν σημεία έναρξης για το σχεδιασμό μορίων με υψηλότερη συγγενεία δέσμευσης διαθέτοντας παράλληλα εκλεκτικότητα έναντι των αντίστοιχων ανθρώπινων επικρατειών.

ORAL 04

Η επίδραση του οξειδωτικού στρες στον αυξανόμενο επιπολασμό της πολλαπλής σκλήρυνσης

Γιώργος Πασιάς^{1,2}, Γκρέτα Βόζνιακ¹

1 Εργαστήριο Νευροφυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος.

2 Ογκολογικό Κέντρο Τράπεζας Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος

Εισαγωγή

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (MS), είναι μια χρόνια αυτοάνοση, φλεγμονώδης νόσος, αποτελεί την τρίτη συχνότερη αιτία σοβαρής αναπηρίας στις ηλικίες των 20–40 ετών. Υπάρχει μία σειρά από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου.

Παρόλο που μερικοί είναι εν μέρει τροποποιήσιμοι, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να καθοριστεί εάν η εξάλειψή τους μπορεί να αποτρέψει την MS. Δεν αναφέρεται καμία διαγνωστική ή πειραματική εξέταση που να υποδηλώνει ξεκάθαρα ένα και μόνο αιτιολογικό παράγοντα και ως εκ τούτου ένα θεραπευτικό στόχο στην MS.

Οι δυνητικοί βιολογικοί μηχανισμοί στους οποίους βασίζεται η σχέση μεταξύ των παραγόντων κινδύνου και εμφάνισης της MS, επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από το Οξειδωτικό Στρες.

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η ανάδειξη των επιδράσεων του Οξειδωτικού Στρες στον αυξανόμενο επιπολασμό της MS. Επιπλέον, να δώσει βαθύτερη κατανόηση και αναγνώριση των εκδηλώσεων των παραγόντων κινδύνου και των επιπτώσεών τους στην παθογένεια της MS.

Υλικό - Μέθοδος

Έγινε αναζήτηση σχετικών ερευνητικών μελετών και άρθρων από την Παγκόσμια Ιατρική Βάση Δεδομένων PubMed. Αναζητήθηκαν μελέτες, αναφορές, ανασκοπήσεις και δημοσιεύματα των τελευταίων 5 ετών.

Αποτελέσματα

Το Οξειδωτικό Στρες θεωρείται υπεύθυνο για την επιβάρυνση στην πρόκληση βλάβης στους ασθενείς με MS.

Υψηλότερο κίνδυνο έχει το γυναικείο φύλο στην εμφάνιση της MS, ωστόσο οι άνδρες ασθενείς έχουν χειρότερη πρόγνωση συγκριτικά με τις γυναίκες. Επιπλέον, η παχυσαρκία στα πρώτα χρόνια της ζωής, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης MS και αλληλεπιδρά με γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες για την αύξηση της ευαισθησίας στην MS.

Συμπεράσματα

Αναδεικνύεται η σημαντική εμπλοκή του Οξειδωτικού Στρες στην επιβάρυνση των ασθενών με MS. Πα-

χυσαρκία και τα συνοδά καρδιαγγειακά νοσήματα συχνά συνοδεύονται από στρεσογόνα ερεθίσματα τα οποία διαδραματίζουν τον κύριο ρόλο στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της MS.

Η παχυσαρκία φαίνεται να είναι μείζον περιβαλλοντικός παράγοντας που συμβάλει στην εμφάνιση και στην εξέλιξη πιθανών αυτοάνοσων νοσημάτων. Θεωρείται ως κυριότερος τροποποιητικός παράγοντας κινδύνου που σχετίζεται με τον τρόπο ζωής και με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης Διαβήτη Τύπου II και νευροφλεγμονής.

ORAL 05

Μοντέρνα παιδιατρικά σκευάσματα: Προσδιορισμός της μετοκλοπραμίδης εγκλεισμένης σε μαλακή καράμελα

Σοφία Καραϊσκού¹, Αικατερίνη Μαρκοπούλου¹

1. Εργαστήριο Φαρμακευτικής Ανάλυσης, Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Σχολή Φαρμακευτική, ΑΠΘ.

Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια η φαρμακευτική τεχνολογία έχει στρέψει το ενδιαφέρον της στην ανάπτυξη εύληπτων, *per os*, παιδιατρικών σκευασμάτων καθώς η γεύση τους είναι μέγιστης σημασίας για τη συμμόρφωση του ασθενή με τη φαρμακευτική αγωγή. Στην παρούσα μελέτη έγινε προσπάθεια εγκλεισμού της υδροχλωρικής μετοκλοπραμίδης σε σκεύασμα μαλακής καραμέλας (ζελέ).

Σκοπός

Τόσο η εύκολη διαδικασία παρασκευής του σκευάσματος όσο και η αξιόπιστη μέθοδος ανάλυσής του αποσκοπούσε να υποδείξει πρωτότυπες εναλλακτικές μορφές χορήγησης παιδιατρικών φαρμάκων.

Υλικό

Για την παρασκευή της μαλακής καραμέλας χρησιμοποιήθηκε υδροχλωρική μετοκλοπραμίδη ως δραστική και τα έκδοχα: σακχαρόζη, απιονισμένο ύδωρ, ζελατί-

νη, βελτιωτικό γεύσης φράουλα, χρωστική Ponceau 4R.

Μέθοδος

Δείγμα Α: 10mg ζελατίνης προστίθενται σε 120ml κρύου νερού ώστε να διογκωθεί.

Δείγμα Β: 10mg σουκρόζης προστίθενται σε 180ml βραστό νερό υπό ανάδευση (για 5 λεπτά) ώστε να γίνουν σιρόπι. Ακολούθως γίνεται ανάμιξη των δειγμάτων Α και Β, υπό ανάδευση, και το μίγμα αποσύρεται από την εστία για να προστεθεί η δραστική και το βελτιωτικό γεύσεως και χρώματος.

Αποτελέσματα

Η καταλληλότερη κινητή φάση για τον προσδιορισμό της δραστικής με HPLC και στήλη C18 ήταν: Ακετονιτρίλιο- διάλυμα οξικού αμμωνίου/οξικού οξέος (pH = 6.25), 20:80 (v/v). Για τον καθαρισμό των δειγμάτων και την παραλαβή της υδροχλωρικής μετοκλοπραμίδης από τη μαλακή καραμέλα επιλέχθηκε η μέθοδος

Εκχύλιση Στερεής Φάσης. Οι ανακτήσεις της μετοκλοπραμίδης στα σκευάσματα ζελατίνης κυμαίνονταν από 97.6%- 102.7% και ήταν σύμφωνα με τις προδιαγραφές της Φαρμακοποιίας. Το ποσοστό ανάκτησης της δραστικής μετά την πάροδο έξι μηνών ήταν 102,6%.

Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη αναπτύχθηκε φαρμακοτε-

χνική μορφή μαλακής καραμέλας περιέχουσα υδροχλωρική μετοκλοπραμίδα κατάλληλη για παιδιατρική χρήση.

Παράλληλα, αναπτύχθηκε κατάλληλη μέθοδος ποιοτικού και ποσοτικού προσδιορισμού της ουσίας στο σκευάσμα με ανακτήσεις που πληρούν τις προϋποθέσεις της φαρμακοποιίας.

ORAL 06

Φαρμακευτική αγωγή και αλληλεπιδράσεις φαρμάκων σε ασθενείς με νόσο του Parkinson

Γιώργος Πασιάς^{1,2}, Έλενα Κκολού³, Μάριος Θεοδώρου⁴,
Παναγιώτης Κουρουνάκης⁵, Ελένη Ζαμπά-Παπανικολάου³

1. Ογκολογικό Κέντρο Τράπεζας Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος

2. Εργαστήριο Νευροφυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος

3. Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος

4. Τμήμα Ψυχολογίας, Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος

5. Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

Εισαγωγή

Η νόσος του Parkinson (PD), είναι η δεύτερη συχνότερη νευροεκφυλιστική νόσος. Οι περισσότεροι ασθενείς με PD λαμβάνουν συνδυασμό φαρμάκων για την αντιμετώπιση της ίδιας της νόσου όσο και των συνοδών νοσημάτων. Η πολυφαρμακία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με σοβαρές συνέπειες στην υγεία των ασθενών.

Σκοπός

Σκοπός της εργασίας είναι η μελέτη της φαρμακευτικής αγωγής ασθενών με PD και των πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των συν-χορηγούμενων φαρμάκων.

Υλικό

Το δείγμα αποτελείται από 170 ασθενείς με PD, οι

οποίοι παρακολουθούνται στο Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου (ΙΝΓΚ) και στους οποίους έχει χορηγηθεί φαρμακευτική αγωγή από το φαρμακείο του ΙΝΓΚ κατά την περίοδο 1/1/2015-15/3/2016.

Μέθοδος

Οι πληροφορίες που αφορούν την χορηγηθείσα φαρμακευτική αγωγή κάθε ασθενή λήφθηκαν από το μηχανογραφικό σύστημα του φαρμακείου του ΙΝΓΚ. Ο έλεγχος για αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων έγινε με τη βοήθεια του εργαλείου https://www.drugs.com/drug_interactions.html.

Τα δεδομένα συλλέχθηκαν, καταχωρήθηκαν και έτυχαν επεξεργασίας με τη βοήθεια της MSeXcel. Το ερευνητικό πρωτόκολλο γνωστοποιήθηκε στην Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής Κύπρου.

Αποτελέσματα

Στο δείγμα των ασθενών, οι περισσότεροι των οποίων είναι άνω των 65 ετών (77.1%), η νόσος επηρεάζει και τα δυο φύλα, με μικρή υπεροχή στους άνδρες (57%). Ανάμεσα στην συνταγογραφούμενη αγωγή, σε υψηλά ποσοστά βρίσκονται ντοπαμινεργικοί παράγοντες (93.5%), αντικαταθλιπτικά (29.4%), αντιοξειδωτικά (βιταμίνη E, 21.8%), αντιψυχωσικά (13.5%) και φάρμακα κατά της άνοιας (10.3%). Κίνδυνος εμφάνισης φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων μείζονος κλινικής σημασίας παρατηρήθηκε στο 3.1% των ασθενών με παράγοντα κινδύνου την ταυτόχρονη χορήγηση αντι-καταθλιπτικής και αντιψυχωσικής αγωγής.

Συμπεράσματα

Οι ασθενείς με PD εμφανίζουν σε υψηλά ποσοστά κατάθλιψη, ψύχωση και άνοια, έτσι, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω της ταυτόχρονης λήψης πολλών φαρμάκων για την αντιμετώπιση των καταστάσεων αυτών.

Η συμμετοχή του κλινικού φαρμακοποιού στην αναγνώριση και διαχείριση των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων είναι πρωταρχικής σημασίας για τη βελτιστοποίηση του θεραπευτικού αποτελέσματος, την ελαχιστοποίηση του κινδύνου από ανεπιθύμητες ενέργειες και την αναβάθμιση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

ORAL 07

Φαρμακολογία ορυκτών και ανόργανων ουσιών στο δεύτερο βιβλίο της τετραβίβλου του Αέτιου Αμιδηνού

Χρήστος Αθανασίου¹, Δήμητρα Χατζηπαύλου-Λίτινα¹

1. Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, 54124, Θεσσαλονίκη

Εισαγωγή

Οι ιατροί-φαρμακοποιοί της πρώιμης βυζαντινής περιόδου ήρθαν αντιμέτωποι με πλήθος ασθενειών, για την θεραπεία των οποίων χρησιμοποίησαν όχι μόνο φυτικές και ζωικές ουσίες, αλλά και ορυκτές και ανόργανες. Κορυφαία μορφή της υπό εξέταση περιόδου αποτελεί ο Αέτιος Αμιδηνός, ο οποίος στο δεύτερο βιβλίο του ερανιστικού του έργου με τίτλο Τετράβιβλος καταγράφει τα χαρακτηριστικά και τις θεραπευτικές ιδιότητες πλήθους ορυκτών και ανόργανων ουσιών, αντλώντας πληροφορίες από τα έργα προγενέστερων θεραπειών, όπως ο Γαληνός, ο Διοσκουρίδης και ο Ορειβάσιος.

Σκοπός

Σκοπός της μελέτης ήταν η καταγραφή των ορυκτών και ανόργανων ουσιών στο προαναφερθέν τμήμα

του έργου του Αέτιου Αμιδηνού, των ασθενειών για την αντιμετώπιση των οποίων προτείνεται η χρήση τους, καθώς και των φαρμακοτεχνικών μορφών που περιλαμβάνουν τις συγκεκριμένες ουσίες για τη θεραπεία κάθε νόσου.

Υλικό

Πηγή της μελέτης αποτέλεσε η πραγματεία του Αέτιου Αμιδηνού με τίτλο Βιβλία ιατρικά έκκαϊδεκα ή Τετράβιβλος, η οποία αποτελεί τμήμα ενός ευρύτερου έργου με τίτλο Corpus Medicorum Graecorum, περιλαμβάνοντας τις εκδόσεις ιατρικών πραγματειών της αρχαίας, ρωμαϊκής και βυζαντινής περιόδου.

Μέθοδος

Μετά την επισημάνση και την καταγραφή των προ-

αναφερθέντων ουσιών μέσα στο κείμενο του Αέτιου Αμιδηνού δημιουργήθηκαν πίνακες, στους οποίους δίπλα σε κάθε ουσία παρατίθενται, όπου υπήρχε η αντίστοιχη πληροφορία, η σύσταση-χημικός τύπος της κάθε ουσίας, καθώς και οι φαρμακοτεχνικές μορφές και η θεραπευτική τους δράση.

Αποτελέσματα

Αποτέλεσμα ήταν η καταγραφή 29 ειδών ορυκτών λίθων και 33 ειδών ανόργανων ουσιών, καθώς και 13

ειδών πηλού που παραθέτει ο Αέτιος και τα οποία παρουσιάζουν φαρμακευτικές ιδιότητες.

Συμπεράσματα

Τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης επιβεβαιώνουν την άποψη ερευνητών αναγνωρισμένου κύρους ότι οι θεραπευτές της πρώιμης βυζαντινής περιόδου, με το θαυμαστό, για τα δεδομένα της εποχής τους, έργο, έβαλαν τα θεμέλια για την ανάπτυξη της σύγχρονης φαρμακευτικής επιστήμης.

ORAL 08

Νέα αντιοξειδωτικά και αντιφλεγμονώδη παράγωγα του τρολοξ και άλλων αντιοξειδωτικών οξέων

Γεώργιος Παπαγιουβάννης, Παναγιώτης Θεοδόσης-Νόμπελος,
Πάνος Ν. Κουρουνάκης, Ελένη Α. Ρέκκα

Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη 54124

Εισαγωγή

Οι δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) συνδέονται αναπόσπαστα με την αερόβιο ζωή. Σχηματίζονται φυσιολογικά κατά το μεταβολισμό, όμως, εάν διαταραχθεί η ισορροπία μεταξύ παραγωγής ROS και ενδογενούς αντιοξειδωτικής προστασίας, εγκαθίσταται οξειδωτικό στρες. Το οξειδωτικό στρες εμπλέκεται στη γήρανση, στις νευροεκφυλιστικές παθήσεις, ή εμφανίζεται ως συνέπεια νόσων. Αντιοξειδωτικά μπορούν να προστατεύσουν τον οργανισμό από οξειδωτική προσβολή ή να ενισχύσουν τη φυσιολογική κυτταρική άμυνα. Το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) είναι ευαίσθητο σε οξειδωτική προσβολή, διότι είναι ανεπαρκώς προστατευμένο έναντι των ROS. Επιπροσθέτως, οι νευροεκφυλιστικές παθήσεις, με κυριότερη τη νόσο Alzheimer, προκαλούν περαιτέρω οξειδωτικό στρες, που καταλήγει σε δυσλειτουργία μιτοχονδρίων, οξειδωτική αλλοίωση πρωτεϊνών και φλεγμονή. Με βάση τα αναφερθέντα, στην εργασία αυτή αντιοξειδωτικά καρβοξυλικά

οξέα (π.χ. τρολόξ) συνδέονται με υποκατεστημένη προλίνη ή 3-πυριδυλοπροπανόλη, λόγω της κυτταροπροστατευτικής ικανότητάς τους, και με γκαμπαπεντίνη. Η καρβοξυλική ομάδα του παραγώγου προλίνης αμιδοποιείται περαιτέρω με γ-αμινοβουτυρικό μεθυλεστέρα. Μελετώνται η αντιοξειδωτική και η αντιφλεγμονώδης δράση των νέων ενώσεων.

Υλικά-Μέθοδοι

Οι ενώσεις συντέθηκαν με τη βοήθεια DCC και DMAP, απομονώθηκαν με χρωματογραφία στήλης και ταυτοποιήθηκαν. Η αντιοξειδωτική ικανότητα εκφράστηκε ως αναστολή της λιπιδικής υπεροξειδωσης ηπατικών μικροσωμικών μεμβρανών επιμύων και ως ικανότητα αλληλεπίδρασης με τη σταθερή ρίζα DPPH. Η δράση τους επί της φλεγμονής ερευνήθηκε εφαρμόζοντας το πρότυπο οιδήματος άκρου ποδός επιμύων με χορήγηση καρραγενίνης και με προσδιορισμό αναστολής λιποξυγονάσης.

Αποτελέσματα

Όλες οι ενώσεις εμφάνισαν αντιοξειδωτική δράση. Η τιμή IC₅₀ για την αναστολή της λιπιδικής υπεροξειδωσης έφθασε και χαμηλότερα από 2 μM, ενώ αλληλεπιδρούν ταχύτατα και με DPPH σε χαμηλές συγκεντρώσεις. Προκάλεσαν αναστολή του οιδήματος κατά 35-55%. Οι ενώσεις ήταν σημαντικοί αναστολείς της LOX (IC₅₀ έως 11 μM).

Συμπεράσματα

Τα παράγωγα των αντιοξειδωτικών οξέων που συνθέ-

σαμε σχεδιάστηκαν έτσι, ώστε να αντιμετωπίζουν παθολογικά χαρακτηριστικά νευροεκφυλιστικών και φλεγμονωδών καταστάσεων. Οι πολυδραστικές ενώσεις, σχεδιασμένες ώστε να εμφανίζουν περισσότερες δράσεις, θεωρούνται κατάλληλες για την αγωγή πολυπαράγοντικών νόσων, όπως αυτές που αφορούν το ΚΝΣ.

Οι Γ. Παπαγιουβάννης και Π. Θεοδόσης-Νόμπελος ευχαριστούν τη Γενική Γραμματεία Έρευνας και Τεχνολογίας (ΓΓΕΤ) και το Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας και Καινοτομίας (ΕΛΙΔΕΚ) για τη χορήγηση υποτροφίας προς εκπόνηση διδακτορικού.

ORAL 09

Σοκολατάκι Ιβουπροφαίνης

Άννα Μοριχοβίτου, Μαρία-Ευαγγελία Συναρίδου, Κατερίνα Μαρκοπούλου

*Εργαστήριο Φαρμακευτικής Ανάλυσης, Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας,
Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, ΑΠΘ.*

Εισαγωγή

Φαρμακοτεχνικά προϊόντα που προορίζονται για παιδιατρική χρήση αποτελούν ένα σημαντικό μέρος των διαθέσιμων σκευασμάτων στην αγορά φαρμάκων. Η τεχνολογία παρασκευής τους δε διαφέρει σημαντικά από εκείνη των ενηλίκων, ωστόσο είναι κατανοητό πως εξαιτίας της διαφορετικής συμπεριφοράς και φυσιολογίας μεταξύ των ηλικιακών βαθμίδων, λαμβάνονται σοβαρά υπ' όψη επιπλέον παράγοντες και παράμετροι που καθορίζουν τη δοσολογία και τη γεύση τους.

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η παρασκευή μιας καινοτόμου στερεής φαρμακομορφής (σοκολατάκι), ελκυστικής στο παιδιατρικό δυναμικό ασθενών, καθώς επίσης και η ανάπτυξη μιας εύκολης, γρήγορης και κυρίως αξιόπιστης διαδικασίας ποσοτικού προσδιορισμού της δραστικής στο σκεύασμα αυτό.

Υλικό

Ο φορέας του σκευάσματος έχει ως κύριο συστατικό το μέλι και το άγαρ και ακολούθως επικαλύπτεται με

σοκολάτα με στόχο την περαιτέρω κάλυψη της πικρής γεύσης της φαρμακευτικής ουσίας (taste masking). Ως δραστική ουσία χρησιμοποιήθηκε η Ιβουπροφαίνη, η οποία κατόπιν ιδιαίτερης επεξεργασίας βρίσκεται σε διασπορά στο σκεύασμα.

Μέθοδος

Κατά την ανάπτυξη της αναλυτικής μεθόδου, η παραλαβή της δραστικής ουσίας (Ιβουπροφαίνη) από το σκεύασμα στηρίχθηκε στις τεχνικές εκχύλισης υγρού/στερεού και στερεάς φάσης. Όσον αφορά τον χρωματογραφικό προσδιορισμό της δραστικής, χρησιμοποιήθηκε υγρή χρωματογραφία υψηλής πίεσης (HPLC) σε στήλη RP-C18 και κινητή φάση 40% Ακετονιτρίλιο - 60% CH₃COONH₄ - CH₃COOH σε pH 6,23.

Αποτελέσματα

Η στερεά φαρμακομορφή που παρασκευάστηκε είχε ευχάριστη γεύση που κάλυπτε πλήρως την ενοχλητική γεύση της δραστικής ουσίας (Ιβουπροφαίνη). Επιπλέον, τα αποτελέσματα επικύρωσης της αναλυτικής μεθόδου που αναπτύχθηκε απέδειξαν ότι μπορεί να χρη-

σιμοποιηθεί αξιόπιστα για τον ποσοτικό προσδιορισμό της δραστηριότητας στο σκεύασμα.

Συμπεράσματα

Παρασκευάστηκε μια ελκυστική για τους «μικρούς»

ασθενείς στερεά φαρμακομορφή με δραστική ουσία την Ιβουπροφαίνη και κύρια συστατικά το μέλι και τη σοκολάτα. Ο ποσοτικός προσδιορισμός της δραστηριότητας με την χρήση HPLC ήταν αξιόπιστος και έδωσε ικανοποιητικά αποτελέσματα (% Recovery 99%).

ORAL 10

Μελέτη δομής – απόκρισης σήματος στον εξατμιστικό ανιχνευτή σκέδασης (elsd) με μοντελοποίηση

Αικατερίνη Μαρκοπούλου¹, Αντωνία Δαλαβίτσου², Μιχάλης Μόρδος³

1. Εργαστήριο Φαρμακευτικής Ανάλυσης, Τομέας Τεχνολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη.

2. Εργαστήριο Φαρμακευτικής Ανάλυσης, Τομέας Τεχνολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη.

3. Εργαστήριο Φαρμακευτικής Ανάλυσης, Τομέας Τεχνολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη.

Εισαγωγή

Στη παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε η μελέτη της έντασης του σήματος φαρμακευτικών ουσιών με τη χρήση εξατμιστικού ανιχνευτή σκέδασης του φωτός (ELSD).

Σκοπός

Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν η συσχέτιση και η πρόβλεψη της έντασης του σήματος των ουσιών με διαφορετικά φυσικοχημικά και δομικά χαρακτηριστικά τους.

Υλικό

Για την υλοποίηση του στόχου αυτού έγινε χρήση ανιχνευτή ELSD (τύπος B, Sedex 75, S.E.D.E.R.E.) και φαρμακευτικών ουσιών (μείγματα μεθανόλης των ουσιών σε συγκέντρωση 400 μg/ml), ενώ η επεξεργασία των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα Simca-P.

Μέθοδος

Επιλέχθηκε η μέθοδος Μερικών Ελαχίστων Τετραγώνων (PLS) για την στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων, κατά την οποία καταχωρήθηκαν ως X μεταβλητές 50 φυσικοχημικές ιδιότητες ή δομικά χαρακτηριστικά των ουσιών και ως Y μεταβλητή η τιμή του λαμβανόμε-

νου σήματος τους.

Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν πως ιδιότητες των μορίων, όπως η τάση ατμών και το σημείο ζέσεως καθορίζουν κατά κύριο λόγο το σήμα του ανιχνευτή. Υπέδειξαν επιπλέον πως, ιδιότητες που σχετίζονται με το μέγεθος, την πολωσιμότητα καθώς και την πυκνότητα των μορίων, παρόλο που θεωρούνται δευτερεύουσας σημασίας, επηρεάζουν έμμεσα το σήμα και χρίζουν προσοχής.

Συμπεράσματα

Το σήμα του ανιχνευτή εξαρτάται από την ικανότητα των μορίων, υπό τη μορφή ξηρών σωματιδίων, να σκεδάζουν το φως, μετά τη πρόσπτωση του πάνω τους. Συμπερασματικά, ήταν αναμενόμενο οι ιδιότητες που σχετίζονται με τον ευκολότερο σχηματισμό των σωματιδίων, όπως η τάση ατμών, η πυκνότητα και το σημείο ζέσης να επηρεάζουν το σήμα. Παρ' όλα αυτά διαπιστώθηκε επιπλέον πως δευτερεύουσες ιδιότητες που σχετίζονται με το δείκτη διάθλασης ή τη πολωσιμότητα των μορίων, μπορούν να καθορίσουν και να επηρεάσουν τη δυνατότητα τους να δημιουργούν ξηρά σωματίδια και άρα έμμεσα να επηρεάσουν το σήμα.

ORAL 11

Φαρμακοκινητική μοντελοποίηση του Salmeterol σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς με άσθμα

Κ. Σουλελέ, Π. Μαχαίρας, Β. Καραλής

Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Σκοπός

Η ανάπτυξη και εφαρμογή πληθυσμιακών φαρμακοκινητικών μοντέλων για τη διερεύνηση της φαρμακοκινητικής (ΦΚ) του salmeterol (SAL) σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα, μετά από χορήγηση του SAL με τη βοήθεια δύο εισπνευστικών συσκευών ξηράς σκόνης.

Μέθοδος

Οι τιμές των συγκεντρώσεων (C) του SAL στο πλάσμα σε σχέση με το χρόνο (t) προέρχονταν από δύο μελέτες βιοϊσοδυναμίας (BE): i) μια 2x2 μελέτη σε 60 υγιείς εθελοντές με συγχορήγηση ενεργού άνθρακα και ii) μια 2x4 μελέτη BE σε 48 ασθενείς με άσθμα απουσία ενεργού άνθρακα. Διερευνήθηκαν μία σειρά από ΦΚ μοντέλα με διαφορετικούς τύπους απορρόφησης, κινητικές κατανομής και υπολοίπου σφάλματος προκειμένου να βρεθούν εκείνα τα μοντέλα που περιγράφουν καλύτερα τα C-t δεδομένα του SAL για τις δύο περιπτώσεις. Μελετήθηκαν επίσης, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών για την επίδρασή τους στις ΦΚ παραμέτρους. Η ποιότητα κάθε μοντέλου αξιολογήθηκε με μία σειρά από κριτήρια αξιοπιστίας.

Αποτελέσματα

Για την πρώτη μελέτη, σε υγιείς εθελοντές παρουσία ενεργού άνθρακα, τα καλύτερα αποτελέσματα επιτεύχθηκαν όταν θεωρήθηκε ένα απλό δι-διαμερισματικό φαρμακοκινητικό μοντέλο με πολύ γρήγορη κινητική απορρόφησης (σαν την ενδοφλέβια χορή-

γηση) από τους πνεύμονες. Λόγω της απουσίας ενεργού άνθρακα στη δεύτερη μελέτη, υπήρχε η δυνατότητα διερεύνησης της απορρόφησης του φαρμάκου τόσο από τους πνεύμονες όσο και από το γαστρεντερικό σύστημα. Σε αυτή την περίπτωση επιλέχθηκε ένα πιο σύνθετο φαρμακοκινητικό μοντέλο που συνδυάζε παράλληλη απορρόφηση του SAL από τις δύο οδούς. Για την απορρόφηση από τους πνεύμονες θεωρήθηκε επιπλέον μία πολύ γρήγορη κινητική απορρόφησης, ενώ η πρωτοταξική κινητική βρέθηκε ως η καταλληλότερη για να περιγράψει την απορρόφηση από το γαστρεντερικό σύστημα. Συγκρίσιμες φαρμακοκινητικές παράμετροι για το SAL ελήφθησαν από τα δύο τελικά μοντέλα, ενώ ένα ποσοστό 85% της εισπνεόμενης δόσης SAL εκτιμήθηκε ότι καταλήγει στη γαστρεντερική οδό μετά από εισπνεόμενη χορήγηση. Το φύλο και στις δύο μελέτες βρέθηκε να αποτελεί μία σημαντική παράμετρο που επηρεάζει την κάθαρση, με τις γυναίκες να διαθέτουν μικρότερη ικανότητα απομάκρυνσης και συνεπώς αυξημένα επίπεδα του φαρμάκου σε σχέση με τους άνδρες.

Συμπεράσματα

Αναπτύχθηκαν και αξιολογήθηκαν δύο πληθυσμιακά ΦΚ μοντέλα που περιγράφουν επιτυχώς τη φαρμακοκινητική του SAL σε υγιείς και ασθενείς εθελοντές μετά από εισπνεόμενη χορήγηση. Βρέθηκε υψηλό ποσοστό απόθεσης της εισπνεόμενης δόσης στη γαστρεντερική οδό και στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη κάθαρση του φαρμάκου στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες.

ORAL 12

Διαφορική δράση φαρμακολογικών αναστολέων του VEGF-A στη σηματοδότηση μέσω των κινασών ERK1/2

Ευφροσύνη Χολεβά, Ευαγγελία Παπαδημητρίου

Εργαστήριο Μοριακής Φαρμακολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Πατρών, GR26504 Πάτρα, Ελλάδα.

Εισαγωγή

Ο ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας A (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A) διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη διαδικασία της αγγειογένεσης, δρώντας μέσω των υποδοχέων του με ενδογενή ενεργότητα κινάσης τυροσίνης, VEGFR1 και VEGFR2. Εκτός από τους VEGFRs, σημαντικό ρόλο στη σηματοδότηση του VEGF-A165 φαίνεται να παίζουν και άλλα μόρια της κυτταρικής μεμβράνης, όπως η ιντεγκρίνη ανβ3, η μεμβρανική νουκλεολίνη, ο υποδοχέας με δράση φωσφατάσης τυροσίνης RPTPβ/ζ και η neuropilin-1. Οι κινάσες ERK1/2 είναι καλά χαρακτηρισμένα σηματοδοτικά μόρια που εμπλέκονται σε δράσεις του VEGF-A, όπως ο πολλαπλασιασμός, η μετανάστευση και η επιβίωση των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Σκοπός

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκε η συμμετοχή των παραπάνω υποδοχέων στην επαγόμενη από VEGF-A165 φωσφορυλίωση των ERK1/2.

Υλικό

Για τη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων και κυττάρων που δεν εκ-

φράζουν κάποιους από τους υπό μελέτη υποδοχείς του VEGF-A. Χρησιμοποιήθηκαν, επίσης, φαρμακολογικοί αναστολείς των υπό μελέτη υποδοχέων.

Μέθοδος

Η μελέτη της φωσφορυλίωσης των ERK1/2 έγινε με SDS-PAGE και ανάλυση κατά Western. Η αποσιώπηση υποδοχέων έγινε με τη χρήση κατάλληλων siRNAs.

Αποτελέσματα

Η ενεργοποίηση των κινασών ERK1/2 από τον VEGF-A165 δεν αναστέλλεται από όλους τους φαρμακολογικούς αναστολείς που χρησιμοποιήθηκαν. Διαφορές παρατηρούνται ακόμα και ανάμεσα σε αναστολείς του VEGFR2 που δρουν μέσω διαφορετικών μηχανισμών.

Συμπεράσματα

Η αποτελεσματικότητα των αναστολέων του VEGF-A στη θεραπευτική μπορεί να διαφέρει, ανάλογα με το σηματοδοτικό μονοπάτι που υπερισχύει σε παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με ενίσχυση της δράσης του VEGF-A, και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν στην εξατομίκευση της θεραπείας των ασθενών.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ FORUM

**Αναρτημένες
Ανακοινώσεις**

SCIENTIFIC FORUM

Posters

POSTER 01

Λιποσωμιακά συμπληρώματα διατροφής: Φυσικοχημικός χαρακτηρισμός και βιοφαρμακευτική αξιολόγηση

Νατάσσα Πίππα¹, Νικόλαος Φικιώρης², Κώστας Δεμέτζος^{1,*}

1.Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Φαρμακευτική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

2.In Touch Health, Μέριλιν 11, Αθήνα, Ελλάδα

(*) demetzos@pharm.uoa.gr

Εισαγωγή

Τα λιποσώματα προσφέρουν πολλά πλεονεκτήματα στη μεταφορά βιταμινών και θεωρούνται τα καλύτερα «οχήματα» για τα συμπληρώματα διατροφής [1].

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη των φυσικοχημικών χαρακτηριστικών λιποσωμιακών συμπληρωμάτων διατροφής και βιταμινών σε διαφορετικά μέσα διασποράς που προσομοιάζουν τις συνθήκες του ΓΕΣ.

Υλικά

Έξι διαφορετικά λιποσωμιακά σκευάσματα συμπληρωμάτων διατροφής με την ίδια λιπιδική σύσταση (συμπλέγματα φωσφατιδυλοχολινών (από μη γενετικά τροποποιημένο φυτικό έλαιο) με γλυκερόλη) και διαφορετικά δραστικά συστατικά (όπως βιταμίνη C, σύμπλεγμα βιταμινών B, γλουταθειόνη, κουρκουμίνη, μπενφοθειαμίνη και R-άλφα λιποϊκό οξύ) μελετήθηκαν στην παρούσα εργασία.

Μέθοδος

Η Δυναμική και η Ηλεκτροφορητική Σκέδαση Φωτός χρησιμοποιήθηκαν για να προσδιοριστεί το μέγεθος, η κατανομή μεγέθους και το ζ-δυναμικό των ανωτέρω έξι λιποσωμιακών σκευασμάτων.

Αποτελέσματα

Στην ύπαρξη πολυστοιβαδικών κυστιδίων όπως είναι τα λιποσώματα οφείλεται η επιτυχής μεταφορά των

συμπληρωμάτων διατροφής στα κύτταρα στόχους με τη μέγιστη βιοδιαθεσιμότητα. Οι παρούσες μελέτες απέδειξαν ότι τα κολλοειδή σωματίδια/λιποσώματα των παραπάνω σκευασμάτων ανήκουν στη μικρομετρική κλίμακα (400nm περίπου) με την απαιτούμενη πολυδιασπορά με βάση τη φύση του σκευάσματος. Τα προαναφερθέντα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά διατηρούνται σχεδόν αναλλοίωτα στα διαφορετικά pH του ΓΕΣ. Πιο συγκεκριμένα, σε pH=1.2 (όξινο pH του στομάχου), το μέγεθος των λιποσωμάτων ελαττώθηκε ελάχιστα. Αντίθετα, μία αύξηση του μεγέθους σε pH=6.8 παρατηρήθηκε σε συνθήκες προσομοίωσης του λεπτού εντέρου. Σε όλες τις περιπτώσεις, τα φυσικοχημικά των λιποσωμάτων παρέμειναν τα ίδια όπως με αυτά που μελετήθηκαν στο υδατικό μέσο διασποράς των τελικών σκευασμάτων [1,2]. Η τελευταία παρατήρηση αποτελεί μία σημαντική απόδειξη πως τα λιποσώματα είναι σταθερά και αποτελεσματικά για τη μεταφορά των δραστικών συστατικών στις διαφορετικές συνθήκες του ΓΕΣ.

Συμπεράσματα

Τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά των λιποσωμιακών συμπληρωμάτων διατροφής της Doctor's Formulas είναι ιδανικά και πληρούν τις απαιτήσεις για την από του στόματος χορήγησή τους.

Βιβλιογραφία

[1] Pippa N, Fikioris N, Demetzos C. (2017). Advanced Science, Engineering and Medicine, 9(2):148-154.

[2] Pippa N, Fikioris N, Demetzos C. (2017). Advanced Science, Engineering and Medicine, In press.

POSTER 02

Φυσικοχημικός χαρακτηρισμός λιποσωμάτων σε βιολογικά μέσα διασποράς: Ο ρόλος της χοληστερόλης και της λιπιδικής συγκέντρωσης

Φωτεινή Παπαγεωργίου, Νικόλαος Ναζίρης, Νατάσσα Πίππα, Κώστας Δεμέτζος*

Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Φαρμακευτική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

(*)demetzos@pharm.uoa.gr

Εισαγωγή

Τα λιποσώματα έχουν την ικανότητα να ενσωματώνουν βιοδραστικά μόρια. Ωστόσο, ένα σημαντικό πρόβλημα στη χρήση τους ως ναυοφορείς είναι η αλληλεπίδραση τους με τις πρωτεΐνες του αίματος. Οι πρωτεΐνες, όπως η αλβουμίνη, προσροφούνται στην επιφάνεια και σχηματίζουν πρωτεϊνική κορώνα με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του δικτυοενδοθηλικού συστήματος (RES), την πρόσληψη από τα μακροφάγα (οψωνινοποίηση) και την ταχύτερη κάθαρση τους.

Σκοπός

Στην παρούσα μελέτη προσδιορίζονται τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά των λιποσωμάτων σύστασης DPPC, HSPC, DPPC:Cholesterol(9:1), HSPC:Cholesterol(9:1) σε υδατικό μέσο και σε ορό πλάσματος βοοειδούς. Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση της σταθερότητας των λιποσωματικών συστημάτων και της αλληλεπίδρασης τους με τις πρωτεΐνες.

Υλικό

Για την παρασκευή των λιποσωμάτων χρησιμοποιήθηκαν Διπαλμιτοϋλφωσφατιδυλοχολίνη (DPPC), Υδρογονωμένη φωσφατιδυλοχολίνη σόγιας (HSPC) και χοληστερόλη. Ως οργανικός διαλύτης χρησιμοποιήθηκε χλωροφόρμιο. Η ενυδάτωση των λιποσωμάτων πραγματοποιήθηκε με νερό καθαρότητας HPLC και αραιώθηκαν σε ορό πλάσματος βοοειδούς Fetal Bovine Serum (FBS).

Μέθοδος

Τα λιποσώματα παρασκευάστηκαν με τη μέθοδο του λεπτού υμενίου. Δυναμική και Ηλεκτροφορητική Σκέδαση Φωτός χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό των φυσικοχημικών παραμέτρων (υδροδυναμική διάμετρος, δείκτης πολυδιασποράς και ζ-δυναμικό) των συστημάτων.

Αποτελέσματα

Τα λιποσώματα DPPC και HSPC ήταν ασταθή καθώς παρατηρήθηκε αύξηση στο μέγεθος και στο δείκτη πολυδιασποράς. Αντίθετα, η υδροδυναμική διάμετρος βρέθηκε να είναι σταθερή για τα λιποσώματα HSPC:Cholesterol(9:1) και DPPC:cholesterol(9:1). Τα λιποσώματα με χοληστερόλη παρουσίασαν μεγαλύτερο μέγεθος, ενώ ο πληθυσμός όλων των λιποσωμάτων έγινε ετερογενής και συσσωμάτωση επήλθε στο βιολογικό μέσο.

Συμπεράσματα

Οι πρωτεΐνες μεταβάλλουν τις ιδιότητες και κατά επέκταση την βιολογική συμπεριφορά των λιποσωμάτων, καθώς αυξήθηκε το μέγεθος και ο δείκτης πολυδιασποράς μετά την έκθεση τους στον ορό πλάσματος βοοειδούς. Ωστόσο, το ζ-δυναμικό δεν μεταβλήθηκε, υποδεικνύοντας ότι οι υδροφοβικές και στερικές αλληλεπιδράσεις παίζουν κυρίαρχο ρόλο στην προσρόφηση των πρωτεϊνών. Φυσικοχημική σταθερότητα παρατηρήθηκε για τα λιποσώματα DPPC:cholesterol(9:1) και HSPC:cholesterol(9:1). Η χοληστερόλη αυξάνει σημαντικά τη συνοχή της λιποσωματικής διπλοστοιβάδας, τη ρευστότητα και το παχός της μεμβράνης με αποτέλεσμα να μειώνεται ο αριθμός των φωσφολιπιδίων που αλληλεπιδρούν με τις πρωτεΐνες.

POSTER 03

Σχεδίαση, παρασκευή και αξιολόγηση χιμαιρικών pH-ευαίσθητων λιποσωμάτων με ενσωματωμένη Διμεθοξικουρκουμίνη

Μαρία Χουντουλέση¹, Νικόλαος Ναζίρης¹, Νατάσσα Πίππα^{1,2}, Στέργιος Πίσπας², Κώστας Δεμέτζος^{1,*}

1. Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

2. Ινστιτούτο Θεωρητικής και Φυσικής Χημείας, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Αθήνα, Ελλάδα

(*) demetzos@pharm.uoa.gr

Εισαγωγή

Τα pH-ευαίσθητα λιποσώματα αποτελούν μια εξελιγμένη χιμαιρική μορφή λιποσωμάτων, αποτελούμενα από φωσφολιπίδια και pH-αποκρινόμενα πολυμερή. Τα pH-ευαίσθητα λιποσώματα παραμένουν σταθερά στο φυσιολογικό pH, αλλά αποσταθεροποιούνται αποκρινόμενα στις μεταβολές του περιβαλλοντικού pH, αποδεσμεύοντας το περιεχόμενό τους. Παρουσιάζουν αυξημένη στόχευση προς τους παθολογικούς ιστούς, όπως τους καρκινικούς όγκους, όπου επικρατούν διαφορετικές τιμές pH σε σχέση με το φυσιολογικό.

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η ανάπτυξη χιμαιρικών pH-ευαίσθητων λιποσωμάτων με ενσωματωμένο το κυτταροτοξικό βιοδραστικό μόριο της Διμεθοξικουρκουμίνης, ώστε να μειθούν σοβαρά μειονεκτήματά της, όπως ο γρήγορος μεταβολισμός και η χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα.

Υλικό

Για την παρασκευή των λιποσωμάτων χρησιμοποιήθηκαν το φωσφολιπίδιο υδρογονωμένης φωσφατιδυλοχολίνης σόγιας (HSPC) και το pH-αποκρινόμενο συμπολυμερές κατά συστάδες poly(n-butylacrylate)-poly(acrylic acid) (PnBA-b-PAA). Η συστάδα του πολυακρυλικού οξέος [poly(acrylic acid), PAA] είναι pH-αποκρινόμενη, καθώς φέρει μία ρυθμιστική καρβοξυλομάδα, η οποία παραμένει πρωτονιωμένη σε όξινο pH, ενώ ιονίζεται σε βασικό ή ουδέτερο pH.

Μέθοδος

Αρχικά, παρασκευάστηκαν χιμαιρικές διπλοστοιβάδες, όπου εφαρμόστηκε η Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης και ύστερα παρασκευάστηκαν χιμαιρικά λιποσώματα σε διαφορετικές μοριακές αναλογίες, όπου ακολούθησε φυσικοχημικός χαρακτηρισμός (μέγεθος, κατανομή μεγέθους και ζ-δυναμικό) σε δύο διαφορετικές τιμές pH (4.0 και 7.4), χρησιμοποιώντας τις μεθόδους Δυναμικής και Ηλεκτροφορετικής Σκέδασης Φωτός. Επιπλέον, στα ανωτέρω λιποσώματα μελετήθηκαν τα χαρακτηριστικά ενσωμάτωσης της Διμεθοξικουρκουμίνης και εφαρμόστηκε δοκιμασία αποδέσμευσης σε pH 4.0 και 7.4.

Αποτελέσματα

Η θερμική ανάλυση υπέδειξε μεταβολές των θερμοτροπικών ιδιοτήτων των διπλοστοιβάδων. Τα χιμαιρικά λιποσώματα βρέθηκαν να διατηρούν τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά τους σε βάθος χρόνου σε pH=7.4, αλλά αποσταθεροποιήθηκαν στο όξινο pH. Η παρουσία πολυμερούς διαφοροποίησε τα χαρακτηριστικά ενσωμάτωσης της Διμεθοξικουρκουμίνης, όσο και την κινητική της αποδέσμευσής της από τα λιποσώματα στις δύο τιμές pH.

Συμπεράσματα

Η ενσωμάτωση της κατάλληλης ποσότητας συμπολυμερούς κατά συστάδες PnBA-b-PAA μεταβάλλει τη θερμοτροπική συμπεριφορά, **συνεισφέρει στη φυσικοχημική σταθερότητα των λιποσωμάτων σε βάθος χρόνου, παρέχει pH-ευαισθησία στο σύστημα και τροποποιεί τα χαρακτηριστικά ενσωμάτωσης, καθώς και την αποδέσμευση της Διμεθοξικουρκουμίνης.**

POSTER 04

Λιποσώματα και νιοσώματα: Διαφορές στα φυσικοχημικά τους χαρακτηριστικά

Χριστίνα Μασάλα#, Κωνσταντίνα Ζουλιάτη#, Νατάσσα Πίππα, Κωνσταντίνος Δεμέτζος*

Τμήμα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιούπολη Ζωγράφου 15771, Αθήνα, Ελλάδα

ίδια συνεισφορά στην παρούσα εργασία

(*) demetzos@pharm.uoa.gr

Εισαγωγή

Τα λιποσώματα είναι βιοσυμβατά και βιοαποικοδομήσιμα συστήματα μεταφοράς φαρμάκων, τα οποία δημιουργούνται αυθόρμητα με την προσθήκη αμφιφίλων λιπιδίων (π.χ. φωσφολιπιδίων, σφιγγολιπιδίων (κυρίως γαγγλιοσιδών) και γλυκολιπιδίων) σε υδατικό μέσο. Τα νιοσώματα είναι αυτοσυναρμολογούμενες δομές μη ιονικών επιφανειοδραστικών παραγόντων, τα οποία μοιάζουν δομικά με τα λιποσώματα και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μια ενδιαφέρουσα και εναλλακτική λύση σε σχέση με τα λιποσώματα στη μεταφορά βιοδραστικών ουσιών. Τα νιοσώματα αποτελούνται από μη ιοντικές επιφανειοδραστικές ουσίες, χοληστερόλη ή άλλα λιπίδια και μεταφέρουν μικρά μόρια και πρωτεΐνες στο σημείο-στόχο. Είναι βιοσυμβατά (μη τοξικά), απαιτούν μικρότερο κόστος παραγωγής σε σύγκριση με τα λιποσώματα, τα φυσικοχημικά τους χαρακτηριστικά παραμένουν σταθερά για μεγάλο χρονικό διάστημα σε διαφορετικές συνθήκες του περιβάλλοντος και είναι βιοαποικοδομήσιμα.

Σκοπός

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη λιποσωμάτων και νιοσωμάτων καθώς και η σύγκριση των φυσικοχημικών τους χαρακτηριστικών.

Υλικά

Χρησιμοποιήσαμε λιπίδια με διαφορετική θερμοκρασία μετάβασης (T_m), δηλαδή το 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DSPC, $T_m = 55^\circ\text{C}$), το L- α -phosphatidylcholine, hydrogenated (Soy) (HSPC, T_m

$= 52^\circ\text{C}$) και τη φωσφατιδυλοχολίνη αυγού (EggPC, $T_m = 23^\circ\text{C}$). Τα νιοσώματα αποτελούνταν από Tween-80: χοληστερόλη (σε μοριακές αναλογίες 9: 1 και 7: 3) και Span-80: χοληστερόλη (σε μοριακές αναλογίες 9: 1 και 7: 3).

Μέθοδοι

Η μέθοδος ενυδάτωσης λεπτού λιπιδικού υμενίου χρησιμοποιήθηκε για την παρασκευή όλων των συστημάτων. Η φασματοσκοπία συσχετισμού φωτονίων χρησιμοποιήθηκε για να προσδιοριστούν τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά όλων των συστημάτων.

Αποτελέσματα

Όλα τα λιποσωματικά συστήματα παρουσίασαν μέγεθος κάτω από 100 nm. Το ζ-δυναμικό κυμάνθηκε περίπου στο μηδέν, υποδεικνύοντας έτσι την απουσία φορτίου στην λιπιδική επιφάνεια. Η χρησιμοποιούμενη επιφανειοδραστική ουσία επηρέασε σε μεγάλο βαθμό το μέγεθος των νιοσωμάτων. Συγκεκριμένα, τα νιοσώματα που παρασκευάστηκαν από το Span 80 ήταν σε νανοκλίμακα, ενώ το μέγεθος των νιοσωμάτων Tween 80 ήταν μεγαλύτερο από 500 nm. Όλα τα νιοσωματικά σκευάσματα παρουσίασαν αρνητικό ζ-δυναμικό, όμως στα Span 80 νιοσώματα οι τιμές ήταν εξαιρετικά χαμηλές.

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι ο τύπος επιφανειοδραστικών ουσιών μεταβάλλει τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά των κυστιδιακών συστημάτων.

POSTER 05

QPDMAEMA-b-PLMA κατιοντικοί αμφίφιλοι πολυηλεκτρολύτες ως φορείς γονιδίων

Χρυσοστόμου Βαρβάρα^{1,2}, Στέργιος Πίσσας²

1. Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

2. Ινστιτούτο Θεωρητικής Φυσικής και Χημείας, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Αθήνα

Εισαγωγή

Συνθετικά μακρομόρια αποτελούμενα από κατιοντικές συστάδες πολυμερών βρίσκουν εφαρμογή ως μη ιικοί φορείς γονιδίων σε ποικίλους τύπους κυττάρων. Η ικανότητα των κατιοντικών πολυμερών να εξουδετερώνουν το αρνητικό φορτίο του DNA οδηγεί στο σχηματισμό συμπλόκων με το DNA.

Σκοπός

Η σύνθεση καινοτόμων πολυμερών, η μελέτη της αυτο-οργάνωσής τους και η συμπλοκοποίηση τους με DNA αποτελούν το κύριο σκοπό της παρούσας ερευνητικής εργασίας.

Υλικά

Τα συμπολυμερή που συντέθηκαν είναι του τύπου πολυ(μεθακρυλικός εστέρας της διμεθυλοαμινοαιθανόλης)-b-πολυ(μεθακρυλικός εστέρας της δωδεκανόλης), (PDMAEMA-b-PLMA). Τα αμφίφιλα συμπολυμερή PDMAEMA-b-PLMA τροποποιήθηκαν χημικά με CH_3I , δίνοντας τα κατιοντικά συμπολυμερή QPDMAEMA-b-PLMA. Χρησιμοποιήθηκε DNA από σπέρμα σολωμού ~2,000bp για τις μελέτες της συμπλοκοποίησης.

Μέθοδος

Με τη χρήση της τεχνικής πολυμερισμού RAFT πραγματοποιήθηκε η σύνθεση των συμπολυμερών PDMAEMA-b-PLMA σε διαφορετικές συστάσεις και

μοριακά βάρη. Κατόπιν, με αντίδραση τεταρτοποίησης της αμινομάδας του PDMAEMA, τα αμφίφιλα συμπολυμερή μετατράπηκαν σε κατιοντικούς πολυηλεκτρολύτες κατά συστάδες QPDMAEMA-b-PLMA. Μελετάται η συμπεριφορά τους σε υδατικά μέσα και η σύμπλεξη τους με DNA σε διαφορετικές αναλογίες N/P, καθώς και η επίδραση της ιοντικής ισχύος στη σταθερότητα των σχηματιζόμενων συμπλόκων.

Αποτελέσματα

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του μοριακού χαρακτηρισμού που πραγματοποιήθηκε με SEC, NMR και FTIR η σύνθεση των πολυμερών και των παραγώγων τους ήταν επιτυχής. Από μετρήσεις DLS, SLS και ELS συνάγεται ότι τα QPDMAEMA-b-PLMA σε υδατικά μέσα αυτο-οργανώνονται σε σφαιρικά μικκύλια μεγέθους 50nm, με υδρόφοβο πυρήνα από PLMA και ισχυρά θετικά φορτισμένη κορώνα QPDMAEMA. Η συμπεριφορά και η σταθερότητα των μικκυλίων εξαρτάται από τη σύσταση και το μοριακό βάρος των συμπολυμερών. Τέλος, η αύξηση της ιοντικής ισχύος φάνηκε ότι επηρεάζει τα συμπλοκα μικκυλίων/DNA και τα αποσταθεροποιεί.

Συμπεράσματα

Τα καινοτόμα QPDMAEMA-b-PLMA συμπολυμερή αποτελούν ενδιαφέροντα συστήματα για χρήση τους ως μη ιικοί φορείς γονιδίων.

POSTER 06

Χρήση της τεχνικής παραγωγίσης (UV) φασματικών λόγων για τον ποσοτικό προσδιορισμό μιγμάτων φαινοβαρβιτάλης με γουαΐφενεσίνη, εφεδρίνη και θεοφυλλίνη

Μαρία Παυλίδου, Λυδία Κοκοβέ, Περιστέρα-Μαρία Τόζιου και Μαρκοπούλου Αικατερίνη

Εργαστήριο Φαρμακευτικής Ανάλυσης, Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, ΑΠΘ.

Εισαγωγή

Η μέθοδος «παραγωγίσης φασματικών λόγων» (first derivative ratio) χρησιμοποιείται στη Φασματοφωτομετρία Υπεριώδους, για τον υπολογισμό της συγκέντρωσης δραστικών που συνυπάρχουν σε φαρμακευτικά σκευάσματα.

Σκοπός

Η ανάπτυξη φασματοφωτομετρικής μεθόδου για τον ταυτόχρονο προσδιορισμό φαινοβαρβιτάλης σε δυαδικά μίγματα με θεοφυλλίνη, εφεδρίνη ή γουαΐφενεσίνη.

Υλικά

Ως δραστικές ουσίες χρησιμοποιήθηκαν οι φαινοβαρβιτάλη, θεοφυλλίνη, εφεδρίνη, γουαΐφενεσίνη και ως διαλύτες οι μεθανόλη, νερό, NaOH 0,1N και HCl 0,1N (Sigma Aldrich). Τα φάσματα λήφθηκαν από φασματοφωτόμετρο Shimadzu διπλής δέσμης, τύπου UV-VIS – 2501 PC και επεξεργάστηκαν με το πρόγραμμα UV – PC Personal Spectroscopy.

Μέθοδος

Πραγματοποιήθηκε έλεγχος σταθερότητας των δραστικών ουσιών στους διαλύτες 0,1N NaOH, 0,1N HCl, MeOH και H₂O. Επιλέχθηκε ως διαλυτικό μέσο, λόγω χαμηλού κόστους και αξιοπιστίας αποτελεσμάτων, μίγμα MeOH - H₂O σε αναλογία 50:50. Έπειτα, δημιουργήθηκαν πρότυπα διαλύματα διαφορετικών συγκεντρώσεων των δραστικών ουσιών (φαινοβαρβιτάλη 4,16 μg/mL, 8,32 μg/mL, 10,4 μg/mL, 16,64 μg/mL, 20,8 μg/mL, εφεδρίνη 6,848 μg/mL, 10,272 μg/mL, 13,696 μg/

mL, 17,12 μg/mL, 27,092 μg/mL, θεοφυλλίνη 3,2 μg/mL, 4,8 μg/mL, 6,4 μg/mL, 8,0 μg/mL, 12,8 μg/mL, γουαΐφενεσίνη 17,12 μg/mL, 34,24 μg/mL, 51,36 μg/mL, 68,48 μg/mL, 85,6 μg/mL) για την κατασκευή των καμπυλών αναφοράς. Τα φάσματα των δειγμάτων επεξεργάστηκαν με διαίρεση και παραγωγή των φασματικών λόγων, βάσει της first derivative ratio. Τέλος, δημιουργήθηκαν δυαδικά μίγματα των δραστικών σε τυχαίες συγκεντρώσεις και επαναπροσδιορίστηκαν προκειμένου να ελεγχθεί η αξιοπιστία της μεθόδου.

Αποτελέσματα

Οι καμπύλες αναφοράς των προτύπων διαλυμάτων που προέκυψαν μετά την εφαρμογή της μεθόδου ήταν της μορφής: $y=0,0749x-0,0452$ $R^2=1$ (φαινοβαρβιτάλη), $y=0,0692x+0,0049$ $R^2=0,9999$ (θεοφυλλίνη), $y=0,0359x-0,0029$ $R^2=0,9999$ (εφεδρίνη) και $y=0,0108x+0,0076$ $R^2=1$ (γουαΐφενεσίνη). Οι ανακτήσεις των δραστικών ήταν 95,9-101,27% (φαινοβαρβιτάλη – θεοφυλλίνη), 96,2-103,9% (θεοφυλλίνη – φαινοβαρβιτάλη), 96,2-102,2% (φαινοβαρβιτάλη – εφεδρίνη), 89,73-121,7% (εφεδρίνη – φαινοβαρβιτάλη), 83,6-100,22% (φαινοβαρβιτάλη – γουαΐφενεσίνη) και 97,9-100% (γουαΐφενεσίνη – φαινοβαρβιτάλη).

Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη προτείνεται μια αξιόπιστη και εύχρηστη φασματοφωτομετρική μέθοδος για τον ταυτόχρονο προσδιορισμό της φαινοβαρβιτάλης σε συνδυασμό με θεοφυλλίνη, εφεδρίνη ή γουαΐφενεσίνη σε φαρμακευτικά σκευάσματα.

POSTER 07

Νεα πολυδραστικά παράγωγα ιβουπροφαίνης και κετοπροφαίνης με υπολιπιδαιμική και ενισχυμένη αντιφλεγμονώδη δράση

Παναγιώτης Θεοδόσης-Νόμπελος, Παρασκευή Τζιώνα, Γεώργιος Παπαγιουβάννης, Ελένη Α. Ρέκκα.

Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη 54124.

Εισαγωγή

Η φλεγμονή, αμυντικός μηχανισμός του οργανισμού, συνδέεται με παθολογικές καταστάσεις, όπως μεταβολικό σύνδρομο και καρδιαγγειακές παθήσεις. Η υπερλιπιδαιμία, συστατικό του μεταβολικού συνδρόμου, συντελεί σε καρδιαγγειακά νοσήματα και σακχαρώδη διαβήτη. Οι καταστάσεις αυτές εμπλέκουν παραγωγή ελευθέρων ριζών, ενώ αντιοξειδωτικά μπορούν να μειώσουν τη φλεγμονή. Τα κλασσικά μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη χρησιμοποιούνται ευρέως, αν και η αναστολή και των δύο μορφών της κυκλοξυγονάσης (COX-1, COX-2) οδηγεί σε γαστρεντερικό ερεθισμό, ενώ οι εκλεκτικοί αναστολείς COX-2 συνδέονται με ανεπιθύμητες ενέργειες από το καρδιαγγειακό, κυρίως λόγω της αύξησης σύνθεσης θρομβοξανίων. Αναστολή της λιποξυγονάσης (LOX) μειώνει την παραγωγή θρομβοξανίων. Στην εργασία αυτή, σχεδιάσαμε και συνθέσαμε εστέρες ή αμίδια ιβουπροφαίνης, κετοπροφαίνης, ναπροξένης, μη εκλεκτικών αναστολέων COX-1/COX-2, με αριθμό βιολογικώς δραστικών αλκοολών, π.χ. κερκετίνη, και με θειομορφολίνη, δομικό συστατικό ενώσεων που έχουμε βρει ότι προσδίδει υπολιπιδαιμική δράση. Μελετώνται η αντιφλεγμονώδης, αντιοξειδωτική και υπολιπιδαιμική δράση των νέων ενώσεων.

Υλικά-Μέθοδοι

Η σύνθεση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας DCC παρουσία DMAP. Τα προϊόντα απομονώθηκαν με χρωματογραφία στήλης και ταυτοποιήθηκαν. Η δράση τους επί της οξείας φλεγμονής ερευνήθηκε εφαρμόζοντας το πρότυπο οιδήματος άκρου ποδός επιμύων με ενδοδε-

μική χορήγηση καρραγενίνης και με προσδιορισμό αναστολής ενζύμων φλεγμονής. Η υπολιπιδαιμική δράση ελέγχθηκε σε υπερλιπιδαιμικούς επίμυες, με μέτρηση ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων στο πλάσμα. Η αντιοξειδωτική δράση εκφράστηκε ως αναστολή της λιπιδικής υπεροξειδωσης ηπατικών μικροσωμικών μεμβρανών επιμύων.

Αποτελέσματα

Όλες οι ενώσεις κατέστειλαν πολύ σημαντικά την οξεία φλεγμονή: παρατηρήθηκε αναστολή του οιδήματος μεγαλύτερη από 50%. Οι ενώσεις κατείχαν αξιόλογη υπολιπιδαιμική δράση, μειώνοντας μέχρι 80% τα λιπίδια του πλάσματος. Τα παράγωγα της κινναμωμικής αλκοόλης ήταν σημαντικοί αναστολείς της LOX (IC₅₀ έως 6,7 μΜ), ενώ το παράγωγο της κερκετίνης ήταν ισχυρός αντιοξειδωτικός παράγοντας (IC₅₀ 16 μΜ).

Συμπεράσματα

Ο σχεδιασμός των μορίων απέδωσε ενώσεις με ιδιότητες ικανές να αντιμετωπίσουν παθολογικές καταστάσεις συνδεόμενες με φλεγμονή, διαταραχή λιπιδίων και οξειδωτικό στρες και να συμβάλουν στην ανάπτυξη πολυδραστικών ενώσεων για την αντιμετώπιση παρομοίων δυσλειτουργιών.

Οι Π. Θεοδόσης-Νόμπελος και Γ. Παπαγιουβάννης ευχαριστούν τη Γενική Γραμματεία Έρευνας και Τεχνολογίας (ΓΓΕΤ) και το Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας και Καινοτομίας (ΕΛΙΔΕΚ) για τη χορήγηση υποτροφίας προς εκπόνηση διδακτορικού.

POSTER 08

Μελέτη σύστασης και αντιοξειδωτικής ικανότητας της σταφιδίνης

Κωνσταντίνος Ζαχαρήs-Αγγελόπουλος, Φωτεινή Ν. Λάμαρη

Εργαστήριο Φαρμακογνωσίας και Χημείας Φυσικών Προϊόντων, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Ρίο 265 04, Ελλάδα

Εισαγωγή

Η σταφιδίνη αποτελεί το σιρόπι σταφίδας και χρησιμοποιείται στην αρτοποιία, στη ζαχαροπλαστική και την οινοποίηση. Οι μελέτες για την κορινθιακή σταφίδα αναδεικνύουν υψηλή θρεπτική αξία, ενώ καμία μελέτη δεν έχει πραγματοποιηθεί μέχρι στιγμής για τη σταφιδίνη.

Σκοπός

Ο χαρακτηρισμός της σύστασης και η εκτίμηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας της σταφιδίνης.

Υλικό

Η σταφιδίνη παρασκευάστηκε από μαύρη Κορινθιακή σταφίδα (Black Corinthian Currant) από την εταιρεία ΑΦΟΙ Δ. Κοροντζή.

Μέθοδος

Το σύνολο των φαινολικών συστατικών εκτιμήθηκε με τη μέθοδο Folin-Ciocalteu, ενώ ο προσδιορισμός των φλαβονοειδών με χρωματομετρική μέθοδο χρησιμοποιώντας $AlCl_3$. Η εκτίμηση του περιεχομένου σε σάκχαρα έγινε με τη χρωματομετρική μέθοδο της ανθρόνης. Περαιτέρω, η ανάλυση φυτοχημικής σύστασης της σταφιδίνης πραγματοποιήθηκε με τεχνική Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR). Η αξιολόγηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας έγινε με τη μέθοδο αναγωγής σιδηρικών ιόντων με πρότυπη ένωση $FeSO_4$, τη μέτρηση ικανότητας δέσμευ-

σης ελευθέρων ριζών (μέθοδος DPPH) και την ικανότητα αναστολής της υπεροξειδωσης του λινελαϊκού οξέος.

Αποτελέσματα

Οι χρωματομετρικές αναλύσεις έδειξαν υψηλή περιεκτικότητα σε σάκχαρα (654,5 mg γλυκόζης/g) αλλά και υψηλό πολυφαινολικό περιεχόμενο (3173,4 mg γαλλικού οξέος/100g), το οποίο είναι σχεδόν δεκάπλάσιο από το αντίστοιχο της σταφίδας. Αντιστοίχως, τα ολικά φλαβονοειδή ανέρχονται σε 1225,7 mg κερσετίνης/100 g. Η αντιοξειδωτική ικανότητα στις δοκιμές ήταν υψηλή: 31,3 $\mu mol FeSO_4/g$ ενώ η συγκέντρωση που χρειάζεται να επιτευχθεί 50% δέσμευση της ρίζας DPPH. (IC50) ήταν 2,698 mg/mL με αντίστοιχο IC50 του BHT 2,18 mg/mL. Επίσης, η σταφιδίνη στα γαλακτώματα λινελαϊκού οξέος μείωσε την υπεροξειδωση κατά 83% μετά από επώαση 5 ημερών. Με την τεχνική NMR ταυτοποιήθηκαν η κερσετίνη και η καμφερόλη, η γλυκόζη, η σακχαρόζη και η φρουκτόζη και η βαλίνη.

Συμπεράσματα

Εφαρμόστηκε πρώτη φορά η τεχνική NMR για διερεύνηση της φυτοχημικής σύστασης της σταφιδίνης και ορισμένα κύρια συστατικά ταυτοποιήθηκαν. Το σύνολο των αποτελεσμάτων δείχνει ότι η σταφιδίνη είναι υψηλής θρεπτικής αξίας και ενδείκνυται για περαιτέρω μελέτη.

POSTER 09

Ανάλυση του μεταβολικού προφίλ ούρων νεογνών μέσω φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού

Ιωάννα Γεωργακοπούλου¹, Σταύρος Ε. Μπαριάμης¹, Στυλιανή Α. Χασάπη¹, Κωνσταντίνος Δ. Μαρούσης¹, Ασημίνα Τσιντώνη², Manfred Spraul³, Hartmut Schäfer³, Claudio Luchinat^{4,5}, Αναστασία Βαρβαρήγο^{υ2}, Γεώργιος Α. Σπυρούλιας¹

1.Τμήμα Φαρμακευτικής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

2.Τμήμα Παιδιατρικής Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών, Πάτρα

3.Bruker BioSpin, Rheinstetten

4.Magnetic Resonance Center (CERM), Φλωρεντία

5.Τμήμα Χημείας Πανεπιστημίου Φλωρεντίας, Φλωρεντία

Εισαγωγή

Η προσαρμογή στο εξωμήτριο περιβάλλον αποτελεί τη κυριότερη πρόκληση για τα νεογνά, καθώς οι πρώτες μέρες ζωής απαιτούν πολλές και σοβαρές μεταβολικές αλλαγές προσαρμογής με σημαντική επίδραση στην μελλοντική υγεία. Η μεταβολομική είναι ένα ισχυρό και εξελισσόμενο πεδίο ιδανικό για τη μελέτη τέτοιων αλλαγών.

Σκοπός

Μελέτη του μεταβολικού προφίλ ούρων υγιών νεογνών και παρατήρηση της μεταβολής αυτού από την 1η στην 3η μέρα ζωής, με στόχο τη γνώση του φυσιολογικού νεογνικού μεταβολικού προφίλ και πως διαφοροποιείται ανάλογα με την ημέρα ζωής.

Υλικό

100 δείγματα ούρων συλλέχθηκαν από υγιή νεογνά, αμέσως μετά τη γέννηση (71 δείγματα ούρων 1ης μέρας ζωής) και κατά το τρίτο εικοσιτετράωρο μετά τη γέννηση (29 δείγματα ούρων 3ης μέρας ζωής).

Μέθοδος

Η ανάλυση του μεταβολικού προφίλ ούρων των νεογνών πραγματοποιήθηκε μέσω των φασμάτων NOESY που ανακτήθηκαν με φασματογράφο NMR 700 MHz AVANCE III HD & μαγνήτη τεχνολογίας Ascend™ εξοπλι-

σμένο με κρυογονικά ψυχρόμενη probe TCI. Τα ανακτηθέντα φάσματα χρησιμοποιήθηκαν για τη ταυτοποίηση των μεταβολιτών στα δείγματα ούρων, αλλά και για την περαιτέρω πολυμεταβλητή στατιστική ανάλυση που διεξήχθη σε περιβάλλον προγραμματισμού R.

Αποτελέσματα

Από τα φασματικά δεδομένα ταυτοποιήθηκαν 32 μεταβολίτες. Τόσο η πολυμεταβλητή όσο και η μονομεταβλητή ανάλυση ανέδειξαν αλλαγές ανάμεσα στα συγκρινόμενα μεταβολικά προφίλ (γέννησης και 3ης μέρας ζωής) οι οποίες εστιάζονται στη διαφοροποίηση των ακόλουθων μεταβολιτών: ταυρίνη, γλυκίνη, βεταΐνη, φορμικό οξύ, μυο-ινοσιτόλη, κρεατίνη, κρεατινίνη, διμεθυλογλυκίνη, τριγονελλίνη, γαλακτόζη, γλυκόζη και λακτόζη.

Συμπεράσματα

Ο μεταβολισμός αλλάζει με την ηλικία και ιδιαίτερα κατά την παιδική ηλικία, ωστόσο τα ανωτέρω αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι το μεταβολικό προφίλ αρχίζει να διαφοροποιείται αισθητά και να αντανακλά διαφορές σε κύρια μεταβολικά μονοπάτια, ήδη από το τρίτο εικοσιτετράωρο μετά τη γέννηση. Η γνώση του φυσιολογικού μεταβολικού προφίλ ανάλογα με την ημέρα ζωής, θα συμβάλει στη διερεύνηση της επίδρασης διαφόρων περιγεννητικών παραγόντων κατά την προσαρμογή του μεταβολισμού στο εξωμήτριο περιβάλλον.

POSTER 10

Η δράση του *Serenoa repens* στην καλοήγη υπερπλασία του προστάτη

Αναστασία Σταματοπούλου, Χαράλαμπος Τριάντης

1.Πανεπιστήμιο Frederick, Λευκωσία Κύπρος

Εισαγωγή

Η καλοήγη υπερπλασία του προστάτη (ΚΥΠ) με τα επακόλουθα συμπτώματα του κατωτέρου ουροποιητικού (LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms) είναι μια κατάσταση σχετιζόμενη με την ηλικία και το φύλο που εμφανίζεται κυρίως σε ηλικιωμένους άνδρες. Οι προτεινόμενες θεραπείες περιλαμβάνουν από αλλαγή του τρόπου ζωής, φαρμακευτική αγωγή και φυτοθεραπεία έως και χειρουργική επέμβαση. Οι καρποί του *Serenoa repens* είναι ένας διαδεδομένος φυτοθεραπευτικός παράγοντας σε ασθενείς με ΚΥΠ.¹

Σκοπός

Η παρούσα ανασκόπηση στοχεύει στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του *Serenoa repens* στη θεραπεία ΚΥΠ.

Υλικά και Μέθοδος

Μελέτη της διεθνούς βιβλιογραφίας στις ηλεκτρονικές βάσεις Pub Med και Scopus χρησιμοποιώντας ως λέξεις κλειδιά: Benign Prostatic Hyperplasia, Lower Urinary Tract Symptoms, *Serenoa repens*, Phytotherapy.

Αποτελέσματα

Το λιπιδостερολικό εκχύλισμα των καρπών του *Serenoa repens* (320 mg),^{1,2} βελτιώνει τις τιμές IPSS (International Prostate Symptom Score), την ποιότη-

τα ζωής και την μέγιστη αποβολή ούρων, χωρίς να εμφανίζει επίδραση στον όγκο του προστάτη και στο PSA. Η βελτίωση αυτή ήταν σημαντικά ανώτερη συγκριτικά με εικονικό φάρμακο και παρόμοια με φιναστερίδη (5 mg) ή ταμσουλοσίνη (0.4 mg). Μια συστηματική ανασκόπηση³ αναφέρει απουσία βελτίωσης των LUTS σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, συμπέρασμα που δεν μπορεί να γενικευθεί για όλα τα σκευάσματα που περιέχουν *Serenoa repens* καθώς διαφέρουν στον τρόπο εκχύλισης, στην έλλειψη τιτλοδότησης και τελικά στην ισχύ των προϊόντων. Σύμφωνα με μια πρόσφατη έκθεση του EMA⁴ το εξανολιπιδостετικό εκχύλισμα αποτελεί ένα αναγνωρισμένο φαρμακευτικό σκεύασμα υψηλής αποτελεσματικότητας.

Συμπεράσματα

Το εκχύλισμα του *Serenoa repens* είναι ένα πολύ σημαντικό φυτικό προϊόν που δύναται να συμβάλει στην ανακούφιση των LUTS, ειδικά στην ήπια έως μέτρια ΚΥΠ. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες και ήπιες.

- 1.Carraro J *Cet al. Prostate* 1996; 4:231-240.
- 2.Debruyne F, et al. *Eur Urol* 2002; 41:497-507.
- 3.MacDonald R, et al. *BJU Int* 2012; 109:1756-1761.
- 4.EMA/HMPC/137250/2013, 2015

POSTER 11

Σχεδιασμός, σύνθεση και φαρμακολογική αξιολόγηση δύο νέων αρωματικών βενζοθειαζινών ως αντιυπερχοληστερολαιμικά και αντιφλεγμονώδη μόρια

Αριάδνη Τζάρα, Δημήτρης Ξανθόπουλος, Αγγελική Κουρουνάκη

Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ.

Εισαγωγή

Η αθηροσκλήρωση αποτελεί μία πολυπαραγοντική νόσο, στην οποία συμβάλλουν τρεις κύριοι μηχανισμοί: η υπερλιπιδαιμία, η φλεγμονή και το οξειδωτικό stress. Η πολυπαραγοντική φύση της αποτελεί τη βάση για τον σχεδιασμό πολυλειτουργικών μορίων.

Σκοπός

Στην παρούσα εργασία, σχεδιάστηκαν και συντέθηκαν δύο βενζοθειαζινο παράγωγα, τα οποία ενσωματώνουν στη δομή τους κατάλληλες φαρμακοφόρους που τους προσδίδουν ταυτόχρονα αντιυπερχοληστερολαιμικές, αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, οι οποίες και μελετήθηκαν *in vitro* και *in vivo*.

Μέθοδοι

Η σύνθεση των ενώσεων πραγματοποιήθηκε τροποποιώντας βιβλιογραφικές μεθόδους.

Η αντιοξειδωτική δράση μελετήθηκε: α) *in vitro*, μέσω της αναστολής της υπεροξειδωσης λιπιδίων, αλλά και της αλληλεπίδρασης με την ελεύθερη ρίζα DPPH και β) *in vivo*, μέσω της εκτίμησης της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος μυών.

Η αντιφλεγμονώδης δράση μελετήθηκε: α) *in vitro*, μέσω της αναστολής του ενζύμου LOX και β) *in vivo*,

μέσω της εκτίμησης της μείωσης επαγόμενου από καρραγενίνη οιδήματος.

Η αντιυπερχοληστερολαιμική δράση μελετήθηκε *in vivo*, μέσω της εκτίμησης της ολικής χοληστερόλης του πλάσματος μυών.

Αποτελέσματα

Αντιοξειδωτική δράση: α) αναστολή της λιπιδικής υπεροξειδωσης με τιμή IC₅₀ 7 μM και 37 μM για τις ενώσεις I και II αντίστοιχα, β) αλληλεπίδραση με τη ρίζα DPPH με τιμή IC₅₀ 70 μM και 130 μM και γ) αύξηση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος μυών κατά 132% και 51%, αντίστοιχα.

Αντιφλεγμονώδης δράση: α) αναστολή του ενζύμου LOX με τιμή IC₅₀ 66 μM και 103 μM και β) μείωση του επαγόμενου οιδήματος στους μύες κατά 50% και 58%, αντίστοιχα.

Αντιυπερχοληστερολαιμική δράση: μείωση των επιπέδων ολικής χοληστερόλης του πλάσματος μυών κατά 28% και 55%.

Συμπεράσματα

Οι εξεταζόμενες ενώσεις που συντέθηκαν και αξιολογήθηκαν, επέδειξαν αξιόλογη αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη και αντιυπερχοληστερολαιμική δράση, ισχυρότερη από αυτή των αντίστοιχων μητρικών μορίων.

POSTER 12

Επίδραση τοπικής εφαρμογής νέου αντιφλεγμονώδους – αντιοξειδωτικού παράγοντα σε δέρμα διαβητικών μυών μετά από έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία

Ελένη Δελή^{1,2}, Αγγελική Κουρουνάκη², Μαρία Κυριαζή¹,
Ιωάννης Σφηνιαδάκης³, Ευάγγελος Καραλής¹, Μιχαήλ Ράλλης¹

1. Τμήμα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Φαρμακευτική Αθηνών, Αθήνα

2. Τμήμα Φαρμακευτικής Χημείας, Φαρμακευτική Αθηνών, Αθήνα

3. Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα

Εισαγωγή

Η φλεγμονή στο δέρμα σχετίζεται με όλες σχεδόν τις δερματολογικές διαταραχές. Ο Σακχαρώδης Διαβήτης επίσης, επηρεάζει τη φυσιολογία του δέρματος επάγοντας την αφυδάτωσή του και επιταχύνοντας τη γήρανση. Η ανάπτυξη αποτελεσματικών και ασφαλών τοπικών αντιφλεγμονωδών-αντιοξειδωτικών παραγόντων μπορεί να αποδειχθεί ευεργετική σε τέτοιες περιπτώσεις.

Σκοπός

Η αξιολόγηση της επίδρασης ενός πολυλειτουργικού παραγώγου (AK1) που συνδυάζει δομικά τμήματα του τολφαιναμικού οξέος (γνωστό ΜΣΑΦ) και του αιθυλεστέρα της κυστεΐνης (γνωστό αντιοξειδωτικό μόριο) στο διαβητικό δέρμα.

Υλικό

Παρασκευάστηκαν διαλύματα ένωσης AK1, τολφαιναμικού οξέος και αιθυλεστέρα της κυστεΐνης σε συγκέντρωση 1% σε φορέα-μίγμα πολυαιθυλενογλυκολών (PEG600/PEG400, 3:1). Χρησιμοποιήθηκαν αρσενικοί SKH-2 άτριχοι διαβητικοί και μη διαβητικοί μύες.

Μέθοδος

Η πειραματική μελέτη χωρίστηκε σε δύο επιμέρους τμήματα (μελέτες). Στην πρώτη, 5 ομάδες (8 μύες/ομάδα) εκτέθηκαν σε εφάπαξ UV ακτινοβολία (2,5) MED. Εν συνεχεία, εφαρμόστηκαν τοπικά (δύο φορές/ημέρα) δια-

λύματα τολφαιναμικού οξέος (ομάδα Tolf) και αιθυλεστέρα της κυστεΐνης (ομάδα Cys) (ενώσεις αναφοράς) και του παραγώγου AK1 (ομάδα AK1) σε συγκέντρωση 1%. Μία ομάδα έλαβε μόνο το φορέα (ομάδα Excipient) και η τελευταία δεν έλαβε καμία αγωγή (ομάδα Control). Στη δεύτερη πειραματική μελέτη, 5 ομάδες των 8 μυών ακτινοβολήθηκαν υπό τις ίδιες συνθήκες και εξετάστηκε η φαρμακολογική δράση του AK1 1% και των μητρικών του μορίων σε ακτινοβολημένους μύες που έχουν προηγουμένως αναπτύξει διαβήτη με χορήγηση στρεπτοζοτοκίνης ενδοπεριτναϊκώς. Οι παράμετροι που εξετάστηκαν ήταν οι εξής: Άδηλη απώλεια νερού (TEWL), ενυδάτωση κεράτινης στιβάδας, πάχος, ιστοπαθολογικά ευρήματα της ακτινοβολημένης ράχης των μυών καθώς και αντιοξειδωτικοί παράγοντες με χρήση HPLC.

Αποτελέσματα

Οι ομάδες στις οποίες εφαρμόστηκε η αγωγή με AK1 παρουσίασαν υψηλά επίπεδα αντιοξειδωτικών σε διαβητικούς και μη διαβητικούς μύες. Επιπλέον η AK1 προκάλεσε σημαντική μείωση της TEWL την 4^η ημέρα σε διαβητικούς και μη διαβητικούς μύες.

Συμπεράσματα

Το AK1 εκδηλώνει αποτελεσματική τοπική φαρμακολογική δράση έναντι φλεγμονών του δέρματος, καθώς και βλαβών του δέρματος σε παθήσεις με αυξημένο οξειδωτικό στρες όπως αυτή του σακχαρώδους διαβήτη.

POSTER 13

Tools and strategies to access to original bioactive compounds from cultivation of marine invertebrates and associated symbionts: The case of TASCMAR

Nikolas Fokialakis¹, Ioannis Trougkos¹, Yehuda Benayahu², Suchana Chavanich³, Anne Bialecki⁴, Michael Schaeffer⁵, Stefano Zucchini⁶, Doru Felezeu⁷, Konstantinos Gardikis⁸, Pedro Álvarez⁹, Åke Lignell¹⁰, Antonella Passani¹¹, Asaf Ariel¹², Jamal Ouazzani¹³

1. University of Athens, Athens, Greece, 2. Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel, 3. Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, 4. Université de la Réunion, Ile de la Réunion, France, 5. Crelux, Martinsried, Germany, 6. Bict, Lodi, Italy, 7. Pierre Guerin Technologies, Mauzé-sur-le-Mignon, France, 8. Apivita, Athens, Greece, 9. iMare Natural, Granada, Spain, 10. AstaReal, Gustavsberg, Sweden, 11. T6 Ecosystems, Rome, Italy, 12. EcoOcean, Kibbutz Sdo Yam, Israel, 13. CSN-CNRS, Gifsur Yvette, France

TASCMAR is a European Commission funded project under H2020, aspiring to develop new tools and strategies to overcome existing bottlenecks in the discovery and industrial exploitation of marine-derived biomolecules (secondary metabolites and enzymes) with applications in the pharmaceutical, nutraceutical and cosmeceutical industries. Exploitation of neglected and underutilised marine invertebrates and symbionts from the mesophotic zone has been combined with innovative approaches for the cultivation and extraction of marine organisms, from lab to pilot-scale, including the construction of new biotechnological equipment. This approach will ensure the sustainable supply of biomass while promoting the production of high added value bioactive marine compounds. State-of-the-art analytical instrumentation and in-house databases have been employed for metabolomics analysis, dereplication and characterisation of valuable compounds. In addition a focused panel of *in-vitro*, cell-based, *in-ovo* and *in-vivo* bioassays, for discovering metabolites with anti-ageing and/or angiogenesis modulating activity, are guiding the project's workflow to reveal the lead compounds. Also the catalytic

potential of mesophotic symbionts and deriving enzyme candidates will be evaluated in the fine chemicals and bioremediation industries. TASCMAR is continuously evaluated for its socioeconomic and environmental impact in order to balance industrial development and sustainable growth. The project also aims to develop higher standards for bioprospecting in areas of rich marine biodiversity. To achieve its goals, thirteen partners from eight countries are combining their efforts, bringing together complementary skills and giving the project an international profile. TASCMAR involves five academic institutions, six industrial partners, one consulting company, one NGO and has a total budget of 6.7 M€.

Acknowledgements: This work has been financially supported by EU under the frame of TASCMAR project (H2020-BG-03-2014, Grant agreement: 634674).

Keywords: Mesophotic coral ecosystems, age-related diseases, marine invertebrate holobionts, marine microbial symbionts, marine secondary metabolites.

POSTER 14

Endophytic microorganisms as a source for the discovery of novel cosmeceutical agents

Katerina Georgousaki¹, Nikolaos Tsafantakis¹, Antigoni Cheilari²,
Sentiljana Gumeni³, Ignacio González⁴, Victor González⁴, José Rubén Tormo⁴,
Olga Genilloud⁴, Spiros Foteinos², Ioannis P. Trougakos³, Nikolas Fokialakis¹

1. Department of Pharmacognosy and Natural Products Chemistry, Faculty of Pharmacy, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

2. Lavipharm SA, Athens, Greece

3. Department of Cell Biology and Biophysics, Faculty of Biology, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

4. Fundacion MEDINA, Granada, Spain

Introduction

More than 120 potential candidate endophytic fungi and actinomycetes originated from Spanish biodiverse arid areas were selected to be studied. Four nutritional conditions have been used for the cultivation of the selected strains in liquid media. In total 1,120 extracts have been generated. Cell-free and cell-based bioassays have been incorporated for the evaluation of their skin-protecting, skin-whitening and cytotoxic activity. The chemical profile of the most active and non-cytotoxic extracts was investigated.

Aim of the study

The purpose of this study is to explore the potential of endophytic microorganisms to produce secondary metabolites with applications in the cosmeceutical industry.

Materials and method

In cell-free assays, the whitening activity was determined by the tyrosinase assay, while the skin-protecting activity was determined by evaluating the inhibition of elastase. In cell-based assays the whitening activity was tested in mouse melanocytes (B16F10 cell line), and the elastase inhibitory activity in normal human fibroblasts (BJ cells). Cytotoxicity was evaluated on MCF-7 and HepG2 cell lines by the MTT method. UHPLC-HRMS was used for profiling and metabolomics analysis. The fractionation of the active strains was performed by semi-Preparative HPLC.

Results

Among the initial 1120 extracts, approximately 30 were selected as promising bioactive samples and have been further evaluated in cell based assays. In parallel cytotoxicity evaluation was performed in order to exclude those that exert cytotoxic effects.

UHPLC-HRMS in bioactive extracts was used for profiling and metabolomics analysis in order to correlate the different secondary metabolites produced with each production condition and with the activity that each strain demonstrated.

The non-cytotoxic extract of CA287887 strain that demonstrated significant bleaching activity in both cell-free and cell-based assays was selected for cultivation in larger scale and bioguided fractionation by using HPLC. The MS spectroscopic data was recorded for all the active fractions and a dereplication campaign for identification of known metabolites using commercial databases was performed in order to unambiguously elucidate the structure of the bioactive compounds.

Conclusions

This study can serve as a proof of concept that endophytic microorganisms can have successful applications in cosmeceutical industry.

Acknowledgements: This work has been financially supported by EU under the frame of MICROSMETICS project (FP7-PEOPLE-IAPP 2013, Grant agreement: 612276).

POSTER 15

Αξιοποίηση της θαλάσσιας μεσοφωτικής ζώνης για την εύρεση βιοενεργών μικρών μορίων με εφαρμογές στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων και καλλυντικών

Νικόλαος Φωκιαλάκης¹, Ειρήνη Μπαϊρά¹, Νικόλαος Τσαφαντάκης¹,
Ιωάννης Τρουγκάκος¹, Αιμιλία Σπύρου¹, Πηνελόπη Βλάχου¹, Ελένη Δήμητρα Παπανάγνου¹,
Χριστίνα Χειμωνίδη¹, Pedro ÁLVAREZ², Suchana CHAVANICH³, Anne BIALECKI⁴,
Nicole DE VOOGD⁵, Yehuda BENAYAHU⁶, Michael SCHAEFFER⁷, Jamal OUZZANI⁸

1. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα, 2. iMare Natural, Granada, Spain

3. Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, 4. Université de la Réunion, Ile de la Réunion, France

5. Naturalis Biodiversity Center, Leiden, Netherlands, 6. Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel, 7. Crelux, Martinsried, Germany,

8. ICSN-CNRS, Gif sur Yvette, France

Εισαγωγή

TASCAR είναι το ακρωνύμιο του H2020 χρηματοδοτούμενο από την ΕΕ έργο που φιλοδοξεί να αναπτύξει νέα εργαλεία και στρατηγικές στην ανακάλυψη θαλάσσιων βιομορίων και την εφαρμογή τους στον τομέα των φαρμακευτικών προϊόντων, προϊόντων διατροφής και των καλλυντικών, με ιδιαίτερη έμφαση στο θέμα της αντιγήρανσης. Το έργο επικεντρώνεται στην ανάπτυξη καινοτόμων τεχνολογιών καλλιέργειας για ασπόνδυλα και των συνδεδεμένων συμβιωτικών οργανισμών, στοχεύοντας στην εξαγωγή τους από εργαστήριο σε πιλοτική κλίμακα.

Σκοπός

Η μελέτη του μεταβολικού προφίλ και της βιολογικής δραστηριότητας θαλάσσιων οργανισμών.

Υλικό

Θαλάσσια ασπόνδυλα (περισσότερα από 180 είδη) και μικροοργανισμοί (πάνω από 300) συλλέχθηκαν από την υπό διερεύνηση μεσοφωτική ζώνη (με βάθος μεταξύ 30 και 100 μέτρων) του Ινδικού Ωκεανού, της Ερυθράς Θάλασσας και της Μεσογείου.

Μέθοδος

Τα δείγματα εκχυλίστηκαν με βελτιστοποιημένα πρω-

τόκολλα για τη συλλογή όλων των βιοδραστικών μορίων που περιείχαν. Τα εκχυλίσματα μελετήθηκαν για το χημικό τους προφίλ ενώ οι μεταβολίτες ταυτοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας τεχνικές αναλυτικής χημείας (dereplication). Η βιβλιοθήκη των εκχυλισμάτων στάλθηκε για βιολογική αξιολόγηση.

Αποτελέσματα

Το 5,3% των οργανισμών έδειξε ανασταλτική δράση έναντι της ελαστάσης και τυροσινάσης, 7,94% αναστολή της Fyn κινάσης, 6,35% στο πρωτεάσωμα και 4,76% στην CDK7. Οι οργανισμοί αυτοί εξετάστηκαν περαιτέρω για το μεταβολικό τους προφίλ και διαιρέθηκαν σε αριθμό μικρότερων ποσοτήτων (κλάσματα). Την κλασματοποίηση ακολούθησε η παρασκευή βιβλιοθήκης κλασμάτων για βιο-αξιολόγηση. Ο προσδιορισμός της δομής πραγματοποιείται με μεθοδολογίες NMR και LC-MS. Η βιολογική δραστηριότητα των συνδεδεμένων μικροοργανισμών εξετάστηκε με βάση την αναστολή της τυροσινάσης, ελαστάσης και κινάσης FYN. Οι μικροοργανισμοί έδειξαν ενεργότητα αναστολής 0,5% σε τυροσινάση και ελαστάση και 0,9% στην Fyn κινάση. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε σύγκριση στο προφίλ των εκχυλισμάτων των ασπόνδυλων και των συνδεδεμένων οργανισμών. Παρατηρήθη-

κε ότι το ποσοστό των κοινών μεταβολιτών ήταν από 4% έως και 14%.

Συμπεράσματα

Τα μόρια με ενδιαφέρον θα επιλεγούν για περαιτέρω μελέτη. Η αλληλοεπικάλυψη στο προφίλ υποδεικνύει τη συμβολή των μικροοργανισμών στο με-

ταβόλωμα των ασπόνδυλων.

Ευχαριστίες

Το έργο αυτό έλαβε χρηματοδότηση από το πρόγραμμα έρευνας και καινοτομίας της Ευρωπαϊκής Ένωσης Horizon 2020 βάσει της συμφωνίας επιχορήγησης αριθ. 634674 (TASCAR).

POSTER 16

Μεταβολομική προσέγγιση στην κατανόηση του μεταβολικού συνδρόμου. Εφαρμογή σε ήπαρ αρουραίων

Ιωάννα Δάγλα¹, Ειρήνη Μπαϊρά¹, Δήμητρα Μπενάκη¹, Νικόλαος Λεμονάκης², Hemant Poudyal³, Lindsay Brown⁴, Αντώνιος Τσαρμπόπουλος⁵, Αλέξιος-Λέανδρος Σκαλτσούνης², Εμμανουήλ Μικρός¹, Ευάγγελος Γκίκας¹

1. Εργαστήριο Φαρμακευτικής Ανάλυσης, Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, ΕΚΠΑ, Πανεπιστημιούπολη, 157071, Αθήνα, Ελλάδα

2. Εργαστήριο Φυσιολογικών Προϊόντων, Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, ΕΚΠΑ, Πανεπιστημιούπολη, 157071, Αθήνα, Ελλάδα

3. Department of Diabetes, Endocrinology and Nutrition, The Hakubi Centre for Advanced Research, Kyoto University, Kyoto, Japan

4. School of Health and Wellbeing, University of Southern Queensland, Toowoomba, 4350, Australia

5. Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Τομέας Μορφολειτουργικός, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Αθήνα, Ελλάδα

3. Department of Cell Biology and Biophysics, Faculty of Biology, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

4. Fundacion MEDINA, Granada, Spain

Εισαγωγή

Ως μεταβολικό Σύνδρομο (ΜΣ) χαρακτηρίζεται το σύνολο επιμέρους μεταβολικών διαταραχών που αυξάνουν τον κίνδυνο για καρδιαγγειακές νόσους, σακχαρώδη διαβήτη και εγκεφαλικά επεισόδια.

Σκοπός

Η σύγκριση του ηπατικού μεταβολικού προφίλ αρουραίων με Μεταβολικό Σύνδρομο έναντι φυσιολογικών και η ανακάλυψη των μεταβολικών διαταραχών που προκαλούνται σε βιοχημικό επίπεδο.

Υλικό

Αναπτύχθηκε μοντέλο Μεταβολικού Συνδρόμου σε

αρουραίους (Wistar). Για την μελέτη του συνδρόμου τα πειραματόζωα χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες: 1) φυσιολογικά (Φ) και 2) με Μεταβολικό Σύνδρομο (ΜΣ). Τα πειραματόζωα θυσιάστηκαν και η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο ήπαρ.

Μέθοδος

Η μεταβολομική μελέτη πραγματοποιήθηκε με φασματομετρία μάζας συζευγμένη με υδροχρωματογραφία (UHPLC-OrbitrapMS) και φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR, Bruker Avance III 600 MHz).

Στη συνέχεια εφαρμόστηκε πολυπαραμετρική στατιστική ανάλυση με σκοπό να προσδιορισθούν οι αλλαγές στο μεταβόλωμα των ιστών.

Αποτελέσματα

Με τη διαδικασία της πολυπαραμετρικής ανάλυσης και συγκεκριμένα με την απεικόνιση PLS-DA τα δείγματα ΜΣ διαχωρίζονται ευκρινώς από τα δείγματα Φ, παρουσιάζοντας διαφορά στο ηπατικό μεταβολισμό.

Συμπεράσματα

Παρατηρήθηκαν διαφορές στο μεταβολικό προφίλ μεταξύ των δύο ομάδων και ανιχνεύθηκαν οι μεταβολίτες στους οποίους οφείλεται ο διαχωρισμός, με τις κύριες μεταβολές να εντοπίζονται στον ενεργειακό μεταβολισμό.

POSTER 17

Επίδραση του κρυσταλλικού πολυμορφισμού της μαννιτόλης στην υγρή άλεση θεοφυλλίνης

Μαρία Παυλίδου¹, Απόστολος Κίτσιος¹, Μαρία Μαλαματάρη², Κυριάκος Καχριμάνης¹

1. Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, ΑΠΘ.

2. Department of Pharmaceutical, Chemical & Environmental Sciences, University of Greenwich, London, UK.

Εισαγωγή

Η παρουσία μαννιτόλης διευκολύνει την παραγωγή νανοκρυστάλλων θεοφυλλίνης με υγρή άλεση, όμως ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί.

Σκοπός

Η διερεύνηση της επίδρασης των κρυσταλλικών μορφών α και β της μαννιτόλης στην υγρή άλεση της θεοφυλλίνης.

Υλικά

Χρησιμοποιήθηκαν θεοφυλλίνη και μαννιτόλη εμπορίου (Pearlitol, μορφή β, ενώ η μορφή α παρασκευάστηκε με ανακρυστάλλωση από disolol με νερό και επιβεβαιώθηκε με φασματοσκοπία υπερύθρου και θερμική ανάλυση). Ως μέσο διασποράς στην υγρή άλεση χρησιμοποιήθηκε η ισοπροπανόλη.

Μέθοδος

Πραγματοποιήθηκε άλεση αιωρημάτων θεοφυλλίνης:μαννιτόλης α και β σε διαφορετικές αναλογίες (75:25 β/β, 50:50 β/β και 25:75 β/β) σε ισοπροπανόλη, με τη βοήθεια πλανητικού σφαιρομύλου.

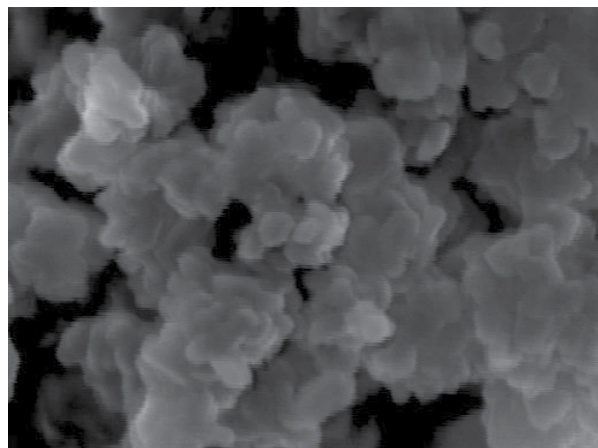
Μετά τον προσδιορισμό του τελικού μεγέθους σωματιδίων ακολούθησε στερεοποίηση των αιωρημάτων με ξήρανση δια ψεκασμού (Büchi Mini Spray Dryer B 191) και η μορφολογία των ξηρών συσσωματωμάτων χαρακτηρίστηκε με ηλεκτρονική μικροσκοπία.

Αποτελέσματα

Βρέθηκε ότι η υδροδυναμική διάμετρος των μιγμάτων με μαννιτόλη α ήταν μεταξύ 300-1000 nm ενώ των αντιστοίχων με τη μορφή β μεταξύ 200-300 nm. Τα δείγματα με μεγαλύτερη αναλογία μαννιτόλης παρουσιάζουν μικρότερο μέγεθος από τα υπόλοιπα, ενώ καθώς η αναλογία της μαννιτόλης μειώνεται, το μέγεθος των κρυστάλλων αυξάνει. Παρατήρηση των στερεοποιημένων αιωρημάτων στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο έδειξε ότι η τα συσσωματώματα με μαννιτόλη μορφής β διαθέτουν μικρότερο μέγεθος πρωτογενών σωματιδίων και εμφανίζουν μεγαλύτερη επιφανειακή τραχύτητα από αυτά της μορφής α.

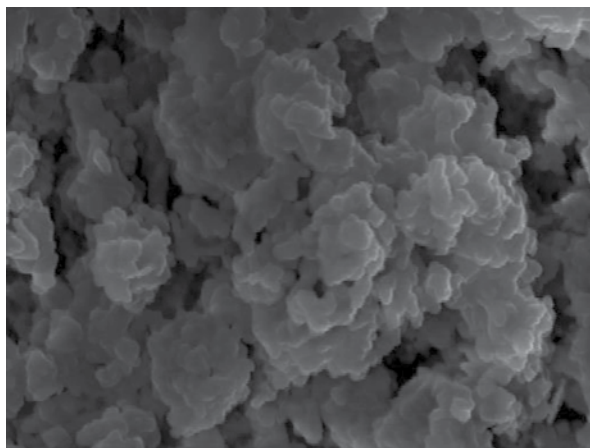
Συμπεράσματα

Η ελάττωση του μεγέθους σωματιδίων θεοφυλλίνης κατά την υγρή άλεση εξαρτάται από τον κρυσταλλι-



5μm

θεοφυλλίνη: Μαννιτόλη α 25:75



10μm

θεοφυλλίνη: Μαννιτόλη β 25:75

κό πολυμορφισμό της μαννιτόλης. Συγκεκριμένα, η μορφή β προκαλεί μεγαλύτερη ελάττωση του μεγέθους από την μορφή α, γεγονός που μπορεί να απο-

δοθεί στις διαφορετικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κρυσταλλικών εδρών των δύο μορφών της μαννιτόλης με τις αντίστοιχες της θεοφυλλίνης.

POSTER 18

Population Pharmacokinetic Analysis with Special Emphasis on the Lung Absorption Process of Inhaled Budesonide

Konstantina Soulele¹, Panos Macheras^{1,2}, Vangelis Karalis¹

1. Department of Pharmacy, School of Health Sciences, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

2. Pharma-Informatics Unit of Research & Innovation Center ATHENA

Objectives

To apply population pharmacokinetic (PK) modeling in order to describe the absorption and distribution kinetics of budesonide in asthma patients following administration of two different dry powder inhalers (DPIs). Mechanistic models were developed and evaluated for the lung absorption process.

Methods

Budesonide plasma concentration (C) – time (t) data

were obtained from a single dose, 2x2 bioequivalence study comparing the two DPIs, in 90 controlled or partly controlled asthma patients under fasting conditions. Activated charcoal was also co-administered in pre-determined time intervals in order to block oral absorption. Non-linear mixed-effect modeling was applied and a pharmacokinetic model capable of describing the parallel fast and slow lung absorption of budesonide was developed. Many residual error models were tested, whereas the period, treatment

and several demographic characteristics of the patients were explored as potential covariates. The entire computational work was implemented in Monolix 2016R1.

Results

A two-compartment model with two parallel first-order absorption processes (fast and slow) from the lungs was found to best describe the C-t profiles of budesonide. Elimination from the central compartment was considered to follow first order kinetics. The model was parameterized in terms of the fast (K_{af}) and slow (K_{as}) lung absorption rate constants, the apparent volume of distribution in the central (V_c/F) and peripheral (V_p/F) compartments, the apparent clearance (CL/F), the inter-compartmental clearance (Q/F), the relative fractions of dose absorbed either

slowly (R_{slow}) or fast (R_{fast}) through the lungs, and the R_{fast}/R_{slow} ratio (z). The application of a combined error model led to the optimum performance. Gender was found to be a significant covariate on K_{as} and V_p/F , with men exhibiting higher K_{as} and lower V_p/F values compared to women. No difference in the performances of the two DPIs was observed.

Conclusions

A population pharmacokinetic model with two parallel lung absorption processes (fast and slow) of inhaled budesonide was developed and evaluated. This complex absorption kinetics was attributed to the lung deposition (central/peripheral) of the drug following inhalation and the formation of fatty acid conjugated esters in the airways. Significant covariates, affecting the pharmacokinetic parameters, were also identified.

POSTER 19

A Pharmacokinetic Modeling Study on the Enterohepatic Recirculation of Inhaled Formoterol

Konstantina Soulele¹, Panos Macheras^{1,2}, Vangelis Karalis¹

1 Department of Pharmacy, School of Health Sciences, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

2 Pharma-Informatics Unit of Research & Innovation Center ATHENA

Objectives

To develop a population pharmacokinetic model able to describe the absorption kinetics and enterohepatic recirculation (EHC) of formoterol following inhaled administration in asthma patients.

Methods

Plasma concentration (C) – time (t) data of formoterol were obtained from a single-dose, 2x2 bioequivalence study assessing the performance of two dry powder inhalers (DPIs) in 90 asthma patients under fasting conditions, with activated charcoal adminis-

tration. Non-linear mixed-effect modeling was applied and a pharmacokinetic model capable of describing the absorption and disposition kinetics of formoterol was developed. Different methodologies for the EHC of the drug were investigated. Several residual error models were tested, and demographic characteristics along with the period and treatment effects were explored as potential covariates. The entire computational work was implemented in Monolix 2016R1.

Results

Formoterol C-t profiles were best described by a

two-compartment disposition model linked to a gallbladder (GB) and a gastrointestinal (GI) compartment. Elimination from the central and GI compartments was considered to follow first order kinetics. The final model included an EHC loop using two additional compartments (GB and GI) linked by first order kinetics and a gallbladder emptying time interval.

The model was parameterized in terms of the lung absorption rate constant (KL), the apparent volume of distribution in the central (Vc) and peripheral (Vp) compartment, the apparent clearance from the central compartment (CL/F), the inter-compartmental clearance (Q/F), the transfer rate constant to gall-

bladder (Kb), the excretion rate constant from gallbladder to the intestine (Kg), the GI absorption (Ka) and fecal elimination (Kfec) rate constants. A combined error model led to the optimum performance. No significant covariate was found. No difference in the performances of the two DPLs was observed.

Conclusions

A population PK model encompassing an EHC component was found to adequately describe the plasma C-t data of inhaled formoterol in asthma patients. Several different scenarios were tested and their performance was evaluated in terms of physiological soundness and goodness-of-fit criteria.

POSTER 20

Μελέτες αλληλεπίδρασης του RING-H2 τομέα της Arkadia και Arkadia-2 και των μεταλλαγμάτων τους με το E2 ένζυμο UbcH5B

Κωνσταντίνος Δ. Μαρούσης¹, Ρεβέκκα Δ. Καραβέλα¹, Δανάη-Δέσποινα Δ. Γιάνναρη¹,
Αναστασία Θ. Σελιάμη¹, Μαρία Μπίρκου¹, Βάσω Επισκόπου², Γεώργιος Α. Σπυρούλιας¹

1.Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Ρίο

2.Imperial College, Τμήμα Ιατρικής, Λονδίνο

Εισαγωγή

Οι E3 λιγάσες ουβικιτίνης διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην αποικοδόμηση των πρωτεϊνών μέσω του μονοπατιού ουβικιτίνης-πρωτεασώματος. Οι πρωτεΐνες Arkadia και Arkadia-2 είναι E3 λιγάσες ουβικιτίνης οι οποίες δρουν μέσω του RING-H2 τομέα στο C-τελικό άκρο τους. Συγκεκριμένα, ως E3 λιγάσες εμπλέκονται: η Arkadia στο TGF-β σηματοδοτικό μονοπάτι ενώ η Arkadia-2 στο BMP μονοπάτι. Η τρισδιάστατη δομή των RING τομέων των αγρίου τύπου Arkadia και Arkadia-2 πρωτεϊνών προσδιορίστηκε μέσω φασματοσκοπίας NMR. Μελέτες αλλη-

λεπίδρασης της wt Arkadia με το E2 ένζυμο UbcH5B, υπέδειξαν το σημαντικό ρόλο της τρυπτοφάνης (Trp) στη διατήρηση της δραστηριότητας του ενζύμου ως E3 λιγάση.

Σκοπός

Στόχος της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη των μεταλλάξεων της Trp σε Αλανίνη (Ala) και Αργινίνη (Arg) στον RING τομέα της Arkadia και Arkadia-2.

Υλικό

Site directed mutagenesis kit (Agilent), pGEX-AKD,

BL21(DE3) (Stratagene), θρεπτικό ελαχίστων μέσων M9 (15N ή/και 13C), GSTrap FF (GE Healthcare), Suprose 12 10/300 GL (GE Healthcare).

Μέθοδος

Χρωματογραφία συγγένειας, χρωματογραφία μοριακού αποκλεισμού, Φασματοσκοπία NMR.

Αποτελέσματα

Η μελέτη των μεταλλαγμάτων της Trp στις πρωτεΐνες Arkadia και Arkadia-2 μέσω φασματοσκοπίας NMR υπέδειξε ότι τα μεταλλάγματα διατηρούν την αναδίπλωση τους στο χώρο. Επιπρόσθετα, μελέτες

αλληλεπίδρασης των μεταλλαγμάτων της Trp στην πρωτεΐνη Arkadia με το E2 ένζυμο UbcH5B υπέδειξαν διαφορές στην αλληλεπίδραση και δράση των δύο μεταλλαγμάτων.

Συμπεράσματα

Η μετάλλαξη του αμινοξικού καταλοίπου της Trp και η αντικατάσταση του είτε από την Ala είτε από την Arg δεν επηρέασε τη δομή των RING τομέων της Arkadia και Arkadia-2. Ωστόσο, οι μελέτες αλληλεπίδρασης των μεταλλαγμάτων της Trp της Arkadia με το E2 ένζυμο UbcH5B υπέδειξαν διαφορετική συμπεριφορά για τα δύο μεταλλάγματα.

POSTER 21

Παραγωγή και απομόνωση του macro τομέα του ιού της ηπατίτιδας ε για μελέτη της δομής του με φασματοσκοπία NMR

Μαρία Δ. Πολίτη¹, Γιώργος Μπεκούλης¹, Διώνη Ντόντη¹, Μαρία Μπίρκου¹, Κωνσταντίνος Δ. Μαρούσης¹, Bruno Coutard², Γεώργιος Α. Σπυρούλιας¹

1.Τμήμα Φαρμακευτικής Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα, Ελλάδα

2.AFMB, UMR 7257 CNRS/ Πανεπιστήμιο Μασσαλίας, Μασσαλία CEDEX 9, Γαλλία

Εισαγωγή

Οι «macro» τομείς αποτελούν αλληλουχίες 130-190 αμινοξέων οι οποίες παρουσιάζουν ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά συντήρησης σε όλους τους οργανισμούς. Εκτεταμένη έρευνα έχει πλέον αποδείξει πως οι συγκεκριμένοι τομείς συνδέονται με ADP-ριβόζη, καθώς και άλλους παρόμοιους προσδέτες. Ο ιός της Ηπατίτιδας Ε (Hepatitis E virus, HEV), ανήκει στο γένος *Hepevirus* και αποτελεί τον γενεσιουργό παράγοντα της ηπατίτιδας Ε, ενδημική σε αναπτυσσόμενες χώρες. Ο «macro» τομέας του HEV εντοπίζεται στο ανοικτό πλαίσιο άγνωστης 1 (ORF1) του γονιδιώματος του ιού, αποτελείται από περίπου 147 αμινοξέα και η σύνδεση του με ADP-ριβόζη ή παρόμοια μόρια πιθανολογείται πως εμπλέκεται στον αναδιπλασιασμό του ιικού RNA. Σύμ-

φωνα με την ομολογία του «macro» τομέας του HEV με άλλους ιικούς macro τομείς αλλά και με την μέχρι τώρα πιθανή οριοθέτηση του, κατασκευάστηκαν τέσσερις αμινοξικές αλληλουχίες. Οι HEV-172, HEV-157, HEV-154 και HEV-143 οι οποίες αντιμετωπίστηκαν σαν ξεχωριστά πρωτεϊνικά μόρια.

Σκοπός

Η παρούσα εργασία αφορά τη μελέτη για την εύρεση των συνθηκών έκφρασης σε υψηλά ποσοστά των επιμέρους πολυπεπτιδίων του «macro» τομέα του HEV.

Υλικά

Rosetta 2(DE3) single, θρεπτικό υλικό ελαχίστων μέ-

σων (M9) (15N ή/και 13C). His-trap (GE HealthCare) και Superoose 12 10/300 (GE HealthCare).

Μέθοδος

Χρωματογραφία συγγένειας (IMAC), χρωματογραφία μοριακού αποκλεισμού, φασματοσκοπία NMR (700 MHz).

Αποτελέσματα

Πραγματοποιήθηκαν πειράματα με ισοτοπική επισημάνση της πρωτεΐνης HEV-172 με 15N ή /και 13C τα οποία οδήγησαν στη λήψη ετεροπυρηνικών φασμάτων,

δίνοντας μια πρώτη εικόνα για το συγκεκριμένο πολυπεπτίδιο. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε ανάκτηση πληροφοριών για την δυναμική και την αλληλεπίδραση του μορίου HEV-172 με υποστρώματα/προσδέτες (ADP-ριβόζη και μεταβολίτες του όπως ADP,ATP,AMP) σε διάλυμα.

Συμπεράσματα

Ο macro τομέας του ιού της HEV εμφανίζει παρόμοια συμπεριφορά με τα μέχρι τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνοντας μία ισχυρή αλληλεπίδραση με το μόριο ADP-ριβόζη.

POSTER 22

Πιλοτική φαρμακοκινητική μελέτη ενδοτραχειακής χορήγησης μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου σε επίμυες

Ελένη Καρδαλά¹, Αγγελική Παπαιωάννου¹, Ευάγγελος Μπαλάφας², Νικόλαος Κωστομητσόπουλος², Stefano Gionagnoli³, Δημήτριος Ρέκκας¹, Γεωργία Βαλσαμή¹

1.Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

2. Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών, Αθήνα

3. Department of Pharmaceutical Sciences, University of Perugia

Εισαγωγή-Σκοπός

Στόχος της παρούσας εργασίας ήταν η εκτίμηση της φαρμακοκινητικής ενός μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου (ΜΣΑΦ) μετά από ενδοτραχειακή χορήγησή σε επίμυες.

Υλικό-Μέθοδος

Πραγματοποιήθηκε πιλοτική χορήγηση 0.9 mg ΜΣΑΦ ως εναιώρημα σε NaCl 0.9% ενδοτραχειακά σε αρσενικούς επίμυες του είδους Wistar. Ακολούθησε προσδιορισμός των συγκεντρώσεων του ΜΣΑΦ στα δείγματα ορού και πνεύμονα με εφαρμογή μεθόδου HPLC-Fluorescence. Ο προσδιορισμός των βασικών

φαρμακοκινητικών παραμέτρων AUC, C_{max}, V_d, CL, για την περιγραφή της κινητικής του ΜΣΑΦ στο αίμα και στον ιστό πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια του λογισμικού προγράμματος Phoenix® 7.0. με μη-διμερισματική ανάλυση. Ο υπολογισμός της παραμέτρου AUC έγινε με τη μέθοδο των τραπεζίων ενώ οι παράμετροι C_{max}, T_{max} προκύπτουν απευθείας από τα πειραματικά δεδομένα. Για τον υπολογισμό της παραμέτρου t_{1/2} έγινε γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης στα τέσσερα τελευταία σημεία της απεικόνισης λογαρίθμου συγκέντρωσης-χρόνου για τα δείγματα ορού και στα τρία τελευταία σημεία της απεικόνισης συγκέντρωσης-χρόνου για τα δείγματα

ιστού, υπολογίστηκε η σταθερά απομάκρυνσης kel από την κλίση της ευθείας ($\ln c = -kel \cdot t$) και ο χρόνος ημιζωής από τη σχέση $kel = 0.693/t_{1/2}$.

Αποτελέσματα

Υπολογίστηκαν οι βασικές φαρμακοκινητικές παράμετροι στο πλάσμα αίματος και στον ιστό ως ακολούθως: $AUC_{plasma} = 2556 (\pm 316) \text{ min} \cdot \mu\text{g/mL}$ and $AUC_{lung} = 1210 (\pm 39) \text{ min} \cdot \mu\text{g/mL}$, $C_{max, plasma} = 10.22 (\pm 1.63) \mu\text{g/mL}$ and $C_{max, lung} = 9.42 (\pm 6.11) \mu\text{g/mL}$, ενώ ο χρόνος ημιζωής απομάκρυνσης ήταν περίπου 5 h από το πλάσμα και

περίπου 40 min από τον ιστό. Η ολική κάθαρση υπολογίστηκε από τη σχέση $CL = \text{Dose}/AUC$ και βρέθηκε ίση με 0.21 mL/min και 0.73 mL/min για το πλάσμα και τον ιστό, αντίστοιχα. Μετά την ενδοτραχειακή χορήγηση του ΜΣΑΦ η απορρόφηση στο αίμα είναι σχεδόν άμεση και η μέγιστη συγκέντρωση επιτυγχάνεται μόλις σε 20 min (T_{max}).

Συμπεράσματα

Τα συγκριτικά αποτελέσματα κρίνονται αρχικώς ενθαρρυντικά και βρίσκονται σε φάση περαιτέρω διερεύνησης

POSTER 23

Μελέτη της διαμόρφωσης και της σχέσης δομής-δραστικότητας του macro τομέα του ιού venezuelan equine encephalitis μέσω φασματοσκοπίας NMR σε διάλυμα

Γαρυφαλλιά Η. Μακρυνίτσα¹, Διώνη Ντόντη¹, Κωνσταντίνος Δ. Μαρούσης¹, Αικατερίνη Χ. Τσίκα¹, Julie Lichière², Nicolas Papageorgiou², Bruno Coutard², Detlef Bontrop³, Γεώργιος Α. Σπυρούλιας¹

1. Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα, Ελλάδα

2. AFMB, UMR7257 CNRS/Aix Marseille Université, Marseille CEDEX 9, France

3. Institute of Physiology II, University of Freiburg, D-79104 Freiburg, Germany

Εισαγωγή

Οι macro τομείς συνιστούν μία οικογένεια πρωτεϊνών με υψηλό ποσοστό συντήρησης με αντιπροσώπους σε όλα τα βασίλεια οργανισμών και συμμετέχουν σε διάφορες βιολογικές και βιοχημικές διαδικασίες. Η ικανότητά τους να σχηματίζουν σύμπλοκο με ADP-ribose και μεταβολικά παράγωγα του NAD⁺ καθώς και RNA, οδήγησε στο συμπέρασμα πως συμμετέχουν στην επιδιόρθωση του DNA, την αναδιοργάνωση της χρωματίνης, τη ρύθμιση της μεταγραφής και την αναστολή της απόπτωσης. Στους RNA-ιούς, όπως το γένος Alphavirus, Coronavirus και Herpesvirus, αποτελούν μέρος των μη-δομικών

πρωτεϊνών, υπεύθυνων για τον πολλαπλασιασμό του ιού.

Σκοπός

Στην παρούσα εργασία, μελετάται η διαμόρφωση και η σχέση δομής-δραστικότητας του macro τομέα του άλφα ιού Venezuelan equine encephalitis σε ελεύθερη κατάσταση και σε σύμπλοκο με το ADP-ribose.

Υλικό/Μέθοδος

Η έκφραση του macro τομέα πραγματοποιήθηκε σε βακτηριακά στελέχη E.coli, σε κατάλληλα επισημασμένο θρεπτικό υλικό ελαχίστων μέσων (M9) για με-

λέτη μέσω φασματοσκοπίας Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR), και απομονώθηκε με χρωματογραφία συγγένειας και μοριακού αποκλεισμού.

Αποτελέσματα/Συμπεράσματα

Τα NMR φάσματα ^1H - ^{15}N TROSY εμφάνισαν μεγάλη διασπορά σημάτων υποδεικνύοντας πως η πρωτεΐνη είναι αναδιπλωμένη σε διάλυμα. Με την ανάλυση των ομο-και ετερο-πυρηνικών φασμάτων προσδιορίστηκε η υψηλής ανάλυσης τριδιάστατη

δομή του macro τομέα του ιού VEE σε ελεύθερη κατάσταση και σε σύμπλοκο με ADP-ribose. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως σε συνθήκες διαλύματος ο macro τομέας χαρακτηρίζεται από την αβα σάντουιτς δομή με τη χαρακτηριστική συντηρημένη κοιλότητα πρόσδεσης του ADP-ribose. NMR πειράματα δυναμικής, αποδεικνύουν πως η ευκινησία συγκεκριμένων περιοχών της πρωτεΐνης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αναγνώριση μικρών μορίων, όπως το ADP-ribose.

POSTER 24

Ανάπτυξη νέας φαρμακομορφής της άμορφης αγομελατίνης με βελτιωμένη σταθερότητα αποθήκευσης και ενισχυμένη βιοδιαθεσιμότητα

Παναγιώτης Μπαρμπαλέξης^{1,2}, Αγνή Γρυπιώτη¹, Ελισάβετ Βαρδάκα², Άννα Καραγιάννη², Κυριάκος Καχριμάνης²

1. Pharmaceutical RnD Department, Rontis Hellas S.A, Αθήνα

2. Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Εισαγωγή

Η αγομελατίνη είναι μία δυσδιάλυτη φαρμακευτική ουσία που εμφανίζει πολυμορφισμό. Η μελέτη περιγράφει την παρασκευή προϊόντος της αγομελατίνης το οποίο διαθέτει αυξημένη διαλυτότητα και ρυθμό διάλυσης σε σχέση με το εμπορικό προϊόν.

Σκοπός

Ο σκοπός της μελέτης είναι η ανάπτυξη καινοτόμου φαρμακομορφής, με αυξημένο ρυθμό διάλυσης, αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα και σταθερότητα κατά την αποθήκευσή της.

Υλικά

Χρησιμοποιήθηκε αγομελατίνη ως δραστική ουσία ενώ για την παρασκευή των κόκκων χρησιμοποιή-

θηκαν μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, μονοένυδρη λακτόζη, προζελατινοποιημένο άμυλο, διασταυρούμενη καρμελλόζη και κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου. Τα τελικά δισκία επικαλύφθηκαν με Opadry.

Μέθοδοι

Οι κόκκοι παρασκευάστηκαν με υγρή κοκκοποίηση χρησιμοποιώντας διαφορετικές αναλογίες αγομελατίνης μορφής I : Aerosil 300 και συμπιέστηκαν σε δισκία άμεσης αποδέσμευσης, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο. Η ακριβής συγκέντρωση της αγομελατίνης στα δισκία προσδιορίστηκε με HPLC-UV. Στη συνέχεια ακολούθησε φυσικοχημικός χαρακτηρισμός των προϊόντων καθώς και μελέτες *in vitro* διάλυσης και *in vivo* απορρόφησης. Τέλος αξιολογήθηκαν οι μηχανικές ιδιότητες.

Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα από μετρήσεις DSC, μικροσκοπία θερμαινόμενης τράπεζας, pXRD, ATR-FTIR και micro-Raman αποκάλυψαν ότι η αγομελατίνη βρισκόταν κυρίως στην άμορφη κατάσταση μέσα στα παρασκευασμένα δισκία, ενώ εντοπίστηκαν ίχνη της κρυσταλλικής μορφής I. Οι *in vitro* μελέτες έδειξαν ότι το προϊόν που παρασκευάστηκε διαλύεται πολύ γρηγορότερα από το εμπορικό προϊόν, ενώ οι *in vivo* μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν ότι η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα ήταν μεγαλύτερη

από την αντίστοιχη μετά τη χορήγηση του εμπορικού προϊόντος.

Συμπεράσματα

Η παρασκευή και σταθεροποίηση της άμορφης αγομελατίνης είναι δυνατή με την διασπορά της σε κολοειδές διοξείδιο του πυριτίου. Η επακόλουθη αύξηση του *in vitro* ρυθμού διάλυσης οδηγεί σε αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα *in vivo*, γεγονός που υποδηλώνει ότι είναι εφικτή η μείωση της δόσης αγομελατίνης *per os*.

POSTER 25

Παραγωγή και στερεοποίηση νανοκρυστάλλων φαινοφιβράτης με υγρή άλεση και ξήρανση δια ψεκασμού

Γκαμπέλης¹, Ελισάβετ Βαρδάκα², Κυριάκος Καχριμάνης³

Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Νικόλαος Εισαγωγή

Η διαδικασία διαλυτοποίησης του φαρμάκου είναι κρίσιμη για την θεραπευτική αποτελεσματικότητά του. Τα κακώς διαλυτά φάρμακα όπως η φαινοφιβράτη, αντιμετωπίζουν προβλήματα βιοφαρμακευτικής κατανομής. Μία μέθοδος που χρησιμοποιείται για την αύξηση της διαλυτότητας τέτοιων φαρμάκων, είναι η υγρή άλεση.

Σκοπός

Σκοπός της εργασίας είναι η διερεύνηση της επίδρασης της ποσότητας του σταθεροποιητή και του εκδόχου, κατά την άλεση, στο μέγεθος του φαρμάκου. Επίσης διερευνάται και η επίδραση της θερμοκρασίας ξήρανσης στο τελικό μέγεθος του στερεοποιημένου προϊόντος.

Υλικά

Φαινοφιβράτη (Labochem, Greece), Pharmacoat 603 (Shin-Etsu, Japan), Μανιτόλη (Evans Medical Ltd), SLS, απεσταγμένο νερό.

Μέθοδος

Χρησιμοποιήθηκε ο πλανητικός σφαιρόμυλος Pulverisette 7 Premium (Fritsch GmbH, Germany), στον οποίο τοποθετήθηκαν 70 gr σφαιρίδια διαμέτρου 0.5 mm. Προστέθηκε φαινοφιβράτη 1gr, νερό 10ml, (0.18, 0.1, 0.5 gr) Pharmacoat 603, (0.5, 1, 2 gr) μανιτόλης. Τα υλικά υποβλήθηκαν σε άλεση σε 400 στροφές ανά λεπτό, με διάστημα άλεσης 3 λεπτά και ενδιάμεσα διαλύματα 5 λεπτών και αξιολογήθηκε η επίδραση του σταθεροποιητή και του προσθέτου στην άλεση. Ακολούθως, το εναιώρημα αραιώθηκε με νερό και υποβλήθηκε σε ξήρανση δια ψεκασμού (spray drying) σε θερμοκρασία υψηλότερη και χαμηλότερη του σημείου τήξεως.

Αποτελέσματα

Η βέλτιστη διάρκεια άλεσης είναι 45-60 λεπτά. Από ένα σημείο και μετά εμφανίζεται συσσωμάτωση και το μέγεθος αυξάνει. Παρατηρούμε ότι μεγάλες ποσότητες μανιτόλης επηρεάζουν αρνητικά την άλεση,

οδηγώντας σε μεγαλύτερο μέγεθος σωματιδίων. Μεγάλη ποσότητα σταθεροποιητή δεν ευνοεί την άλεση και αναλογίες φαρμάκου/σταθεροποιητή 10, 5.5 προτιμώνται. Μετά την ξήρανση διαπιστώθηκε ότι στα δείγματα που ξηράθηκαν σε θερμοκρασία άνω του σ.τ. το μέγεθός τους αυξήθηκε σημαντικά σε αντίθεση με αυτά που ξηράθηκαν κάτω του σ.τ και διατήρησαν το μέγεθός τους.

Συμπεράσματα

Παραγωγή νανοκρυσταλλικής φαινοφιβράτης μπορεί να επιτευχθεί με άλεση, παρουσία μικρής ποσότητας εκδόχου μαννιτόλης και σταθεροποιητή σε αναλογία 10-5.5. Η ξήρανση θα πρέπει να γίνεται σε θερμοκρασία κάτω του σημείου τήξεως.



From vision to reality...

- **Sponsorship**
- **Website & Digital Marketing**
- **Graphic Design**
- **Congress Organization**
- **Scientific Journals**
- **Financial Organization**
- **Media Office**
- **Travel Services**

We've made it a science!

www.zita-management.com

CONTACT





Από μικροί
ήμασταν περίεργοι ...

...να ανακαλύψουμε ποιο είναι το πιο σημαντικό πράγμα στον κόσμο. Όταν το βρήκαμε αποφασίσαμε να κάνουμε έργο ζωής την προάσπιση και εξασφάλισή του- της υγείας.

Είμαστε στο πλευρό της ιατρικής κοινότητας παρέχοντας φαρμακευτικά προϊόντα υψηλής ποιότητας, προσπαθώντας να έχουν πρόσβαση σε αυτά, όλοι οι συνάνθρωποί μας.

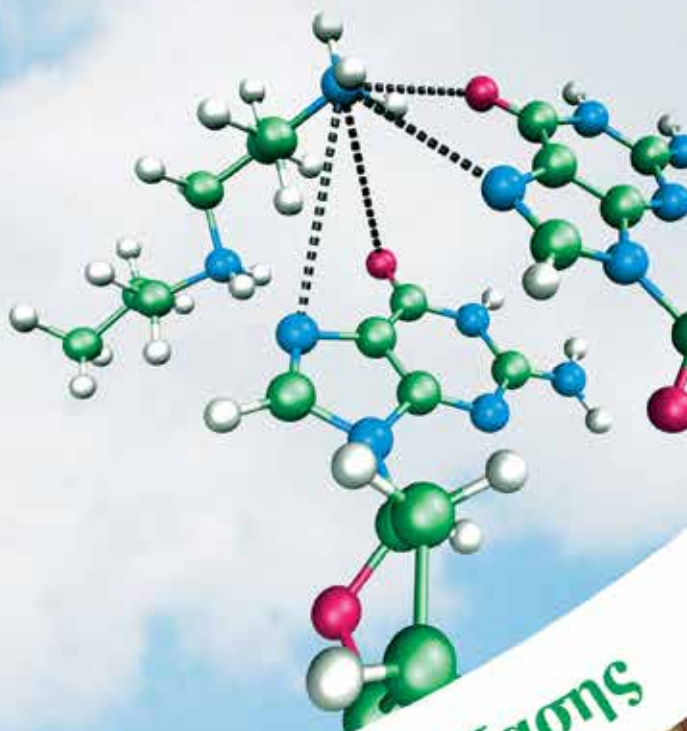
Παραμένουμε περίεργοι, παραμένουμε αποφασισμένοι, παραμένουμε στο πλευρό σας με τον ενθουσιασμό και την επιμονή μικρού παιδιού.

FarmaSyn SA
PHARMACEUTICALS

Αθήνα: Μονής Δαμάστας 6, 12133 Περιστέρι • Τηλ: 210 5777140 • Fax: 210 5788791 • e-mail: farmasyn@otenet.gr • www.farmasyn.gr
Γραφείο Β. Ελλάδος: Μαιάνδρου & Αδμήτου 27, 56224 Εύοσμος • Τηλ: 2310 703856 • Fax: 2310 703178 • e-mail: thess@farmasyn.gr



Galenica



Αδιάκοπη Αναζήτηση της Ίασης



 **Galenica a.e.**

ΑΘΗΝΑ: Ελευθερίας 4, 145 64 Κηφισιά • Τηλ.: 210 5281700, Fax: 210 5245939 • ΘΕΣΣ/ΚΗ: Κουντουριώτου & Φασσιανού 2 • Τηλ.: 2310 542685 • <http://www.galenica.gr>