



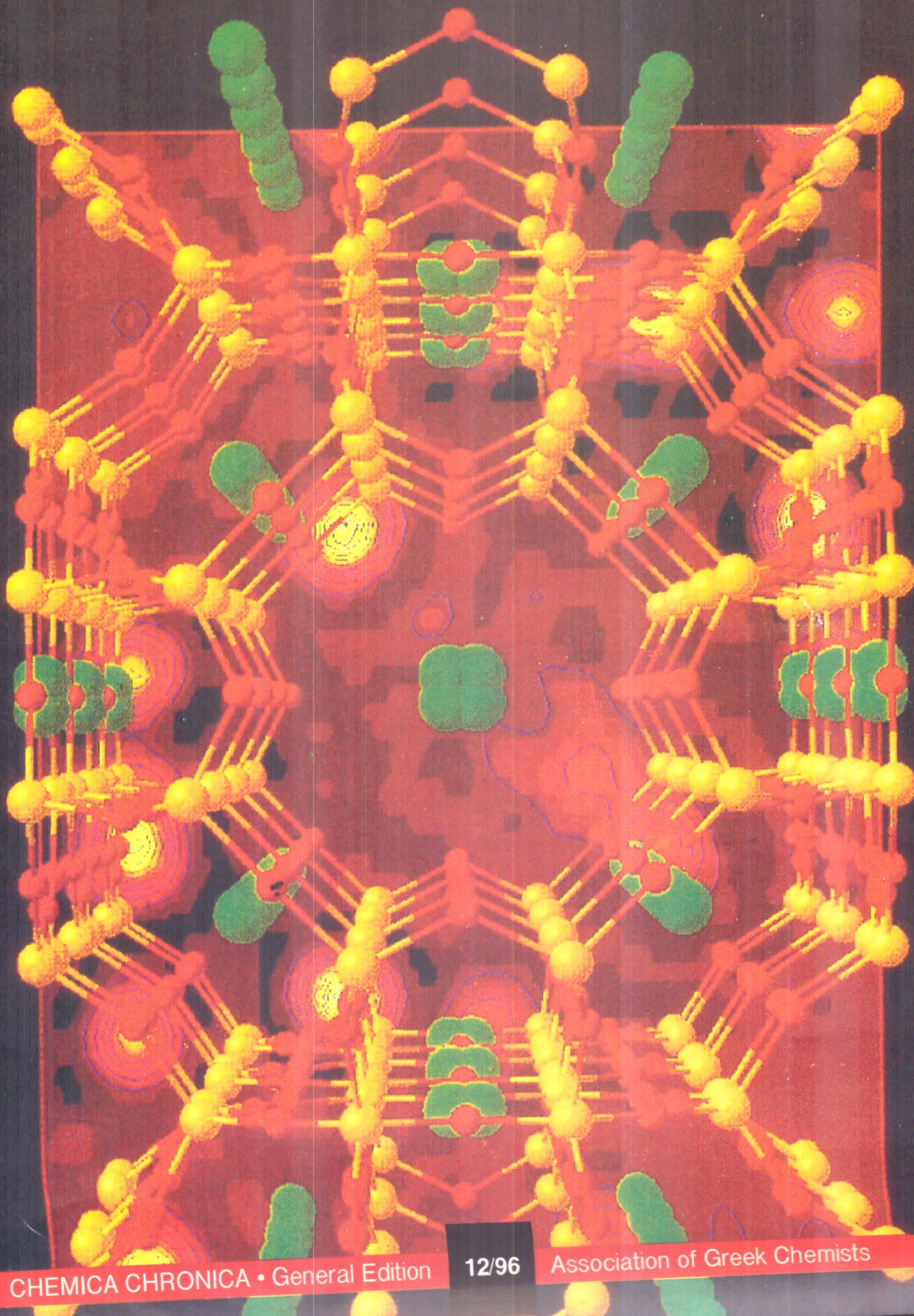
ΧΗΜΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

1η ΕΚΔΟΣΗ 1936

ΓΕΝΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ. ΑΡ. ΑΔ. 899/95
ΕΝΟΣΗ ΕΛΛΗΝΩΝ ΧΗΜΙΚΩΝ
ΚΑΝΙΓΓΟΣ 27 - 106 82 ΑΘΗΝΑ

ISSN 0356 - 5526 • ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 1996 • ΤΕΥΧΟΣ 12
CCG E.A.C 58(12) • 641-672 • DECEMBER 1996 • VOLUME 58 • NUMBER 12



CHEMICA CHRONICA • General Edition

12/96

Association of Greek Chemists



ΕΚΟ

Η ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΥΝΑΜΗ ΣΤΑ ΧΗΜΙΚΑ

ΕΚΟ. Η πρώτη δύναμη

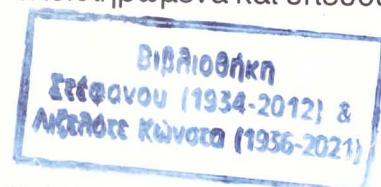
που κινεί τη Χημική

Βιομηχανία στην Ελλάδα. Με υπερσύγχρονες εγκαταστάσεις, άρτιο εξοπλισμό, άριστη υποδομή. Η ΕΚΟ προμηθεύει πολλές επιχειρήσεις με: Αμμωνία • Πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) • Καυστική σόδα • Χλώριο • Υποχλωριώδες Νάτριο • Υδροχλωρικό Οξύ • Όξινο Θειούχο Ασβέστιο • Αιθυλένιο • Διχλωροαιθάνιο (EDC) • Βινυλοχλωρίδιο (VCM) • Βιομηχανικούς Διαλύτες • Διοξείδιο του Άνθρακα • Υδρογόνο • Πλαστικοποιητές • Πολυαιθυλένιο • Πρόσθετα Λιπαντικών και Καυσίμων.

ΕΚΟ. Η πρώτη ελληνική εξαγωγική δύναμη χημικών και πετροχημικών, είναι έτοιμη να σας εξυπηρετήσει,



ολοκληρωμένα και υπεύθυνα.



ΚΙΝΕΙ ΓΗ, ΟΥΡΑΝΟ ΚΑΙ ΘΑΛΑΣΣΑ

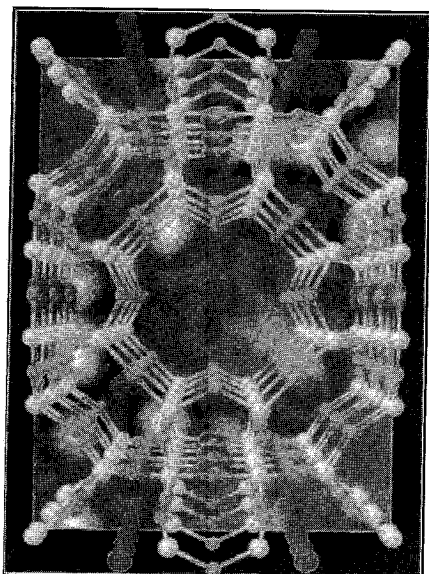
Neo

NESCAFÉ®

Espresso

Η ΒΟΥΒΑΝΑ ΤΟΥ ΠΑΘΟΥΣ!

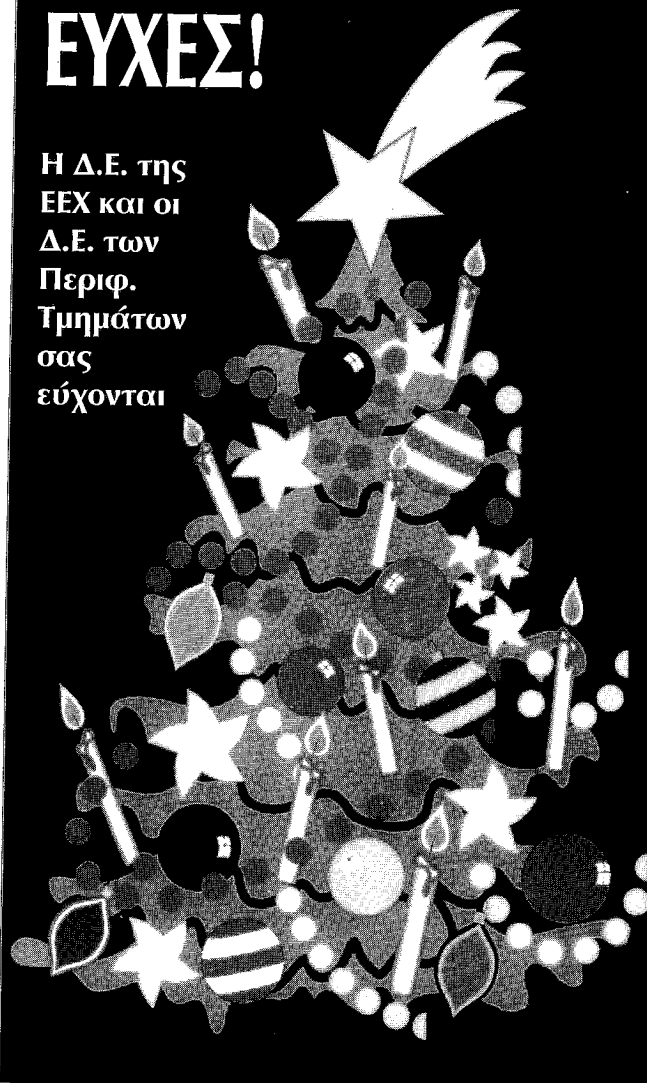




Φωτογραφία
εξωφύλλου:
Απεικόνιση ζεολίθου
με χρήση Η/Υ

ΕΥΧΕΣ!

Η Δ.Ε. της
ΕΕΧ και οι
Δ.Ε. των
Περιφ.
Τμημάτων
σας
εύχονται



*Ευτυχισμένο,
δημιουργικό και ειρηνικό
το νέο έτος*

ΖΩΗ ΜΕΛΑ - ΙΩΑΝΝΙΔΗ	644
Συνέντευξη στον Α. Παπαγεωργίου	
ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΠΡΟΣ ΤΙΜΗΝ ΤΗΣ ΕΙΡΗΝΗΣ ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ-ΔΗΛΑΡΗ	645
17ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΧΗΜΕΙΑΣ	646
- Χαιρετισμός Ι. Γαγλία	
- Ομιλία Δ. Παπαϊωάννου	
ΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΑ ΚΥΛΙΝΔΡΙΚΑ ΛΙΠΟΣΩΜΑΤΑ	650
Γ. Νούνεση	
ΛΙΠΟΣΩΜΑΤΑ: ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΧΗΜΙΚΗ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΕΥΠΑΘΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ	654
Γ.Λ. Λουκά	
ΤΑ ΛΙΠΟΣΩΜΑΤΑ ΣΤΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	657
Κ. Δεμέτζου	
ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ^{99m}Tc - ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΕΩΝ ΛΙΠΟΣΩΜΑΤΩΝ ΣΤΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΤΟΥΣ	661
Χ. Σάββα - Δημοπούλου, Ι. Πιρμεττή, Μ. Αρχιμανδρίτη, Μ. Παπαδοπούλου, Ε. Χιωτέλλη	
ΤΜΗΜΑ ΧΡΩΜΑΤΩΝ, ΜΕΛΑΝΩΝ, ΒΕΡΝΙΚΙΩΝ ΕΕΧ	665
ΟΜΟΣΠΟΝΔΙΑ ΕΥΡΩΠΑΪΚΩΝ ΧΗΜΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ - ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ	665
ΤΜΗΜΑ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΧΗΜΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ	668
ΟΞΙΝΗ ΒΡΟΧΗ	671
ΒΡΑΒΕΙΟ ΕΙΣ ΜΝΗΜΗΝ ΕΙΡΗΝΗΣ ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ - ΛΟΥΚΑ	672

Οι όποιες απόψεις φέρονται μέσα από ενυπόγραφα δημοσιευμένα κείμενα δεν αποτελούν απαραίτητως θέση ούτε του Εκδότη, ούτε της Συντακτικής Επιτροπής του περιοδικού. Επίσης, η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα περικυπών ή μετατροπών των υποβαλλόμενων προς δημοσίευση κειμένων, εφόσον έτσι δεν αλλοιώνεται το νόημα τους.

• **ΧΗΜΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ** Νο 12/96, τόμος 58, Επίσημο Όργανο της Ένωσης Ελλήνων Χημικών Ν.Π.Δ.Δ., Κάνιγγος 27, 106 82 Αθήνα, Τηλ.: 3821524 - 3832151 - Fax: 3833597 - e.mail: ncatsa@leon.procs.ariadne-t.gr - Τιμή τεύχους: 400 δρχ. • **Συνδρομές:** Βιομηχανίες - Οργανισμοί: 20.000 δρχ. - Ιδιώτες: 6.000 δρχ. Φοιτητές: 2.000 δρχ. - Συνδρομή εξωτερικού \$ 100 • **Ιδιοκτήτης:** ΕΝΩΣΗ ΕΛΛΗΝΩΝ ΧΗΜΙΚΩΝ • **Εκδότης:** Ο Πρόεδρος της Ε.Ε.Χ. Ι. Γαγλία - **ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΚΔΟΣΕΩΝ Ε.Ε.Χ.:** • **Αρχισυντάκτρια:** Ντόρα Βακιρτζή • **Μέλη:** Γ. Αρβανίτης, Α. Μητρόπουλος, Π. Μπότσης, Π. Παπαδόπουλος, Π. Προύντζος, Ρ. Σκούλικα • **Αναποκριτές:** Πανεπιστήμιο Αθηνών: Π. Σίσκος - Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης: Ε. Τσατσαρώνη - Πανεπιστήμιο Πατρών: Σ. Περλεπές - Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων: Γ. Τσαπαρλής - Πανεπιστήμιο Κρήτης: Μ. Ορφανόπουλος • **Δημοσιες Σχέσεις - Διαφημίσεις:** Νίκος Μαλικιέντζος • **Επιμέλεια Παραγωγής:** ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΥΡΩΕΚΔΟΤΙΚΗ, Ναυαρίνου 14 - 100 40 Αθήνα, Τηλ.: 3617350 - Fax: 3613676 • **Φωτοστοιχειοθεσία - Εκτύπωση - Βιβλιοδεξιά :** Θ. ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ Ο.Ε., Ηροδότου 44 - Γαλάτσι - Τηλ. 2134192-3

ΠΡΟΣΚΛΗΣΗ**ΧΟΡΟΕΣΠΕΔΙΑ ΚΑΙ ΚΟΨΙΜΟ ΤΗΣ ΠΙΤΤΑΣ**

Αγαπητοί συνάδελφοι

Η Διοικούσα Επιτροπή της Ε.Ε.Χ. αποφάσισε να γιορτάσουμε φέτος την είσοδο του καινούργιου χρόνου, συνδυάζοντας το καθιερωμένο κόψιμο της πίττας με χοροεσπερίδα που θα γίνει στο ξενοδοχείο DIVANI CARAVEL την Παρασκευή 14 Φεβρουαρίου 1997.

Στην εκδήλωση θα τιμηθούν και συνάδελφοι για την μακρόχρονη προσφορά τους στην επιστήμη της Χημείας και στην ΕΕΧ.

Για πληροφορίες, δήλωση συμμετοχής και προμήθεια των προσκλήσεων να απευθύνεστε στα Γραφεία της ΕΕΧ (τηλ. 3821524, 3832151).

Παρακαλούνται οι συνάδελφοι που ενδιαφέρονται να δηλώσουν έγκαιρα συμμετοχή για την σωστή οργάνωση της εκδήλωσης.

Ας ανταποκριθούμε όλοι σ' αυτήν την γιορταστική πρόσκληση.

Θα είναι μεγάλη μας χαρά να σας δούμε εκεί.

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ
Ι. ΓΑΓΓΙΑΣ

Ο ΓΕΝ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ
Β. ΛΑΜΠΡΟΠΟΥΛΟΣ

Επιτροπή Επαγγελματικών Θεμάτων και Σταδιοδρομίας

Σας πληροφορούμε ότι στην ΕΕΧ δημιουργήθηκε Επιτροπή Επαγγελματικών Θεμάτων και Σταδιοδρομίας Νέων Συν/φων μετά την απόφαση που πήραμε στην τελευταία ΣτΑ, με σκοπό την αποτελεσματική αντιμετώπιση των προβλημάτων του κλάδου μας.

Η απόφαση της ΣτΑ ήλθε να καλύψει ένα σοβαρό κενό στη λειτουργία της ΕΕΧ, όπου παρά τις προσπάθειες που καταβάλλαμε μέχρι σήμερα δεν μπορούσαμε να αντιμετωπίσουμε αποτελεσματικά τις περιπτώσεις εκτόπισης των χημικών από θέσεις εργασίας που παραδοσιακά μας ανήκουν, είτε αναφερόμαστε στον Ιδιωτικό είτε στο Δημόσιο τομέα.

Αντίστοιχες Επιτροπές, ή τουλάχιστον υπεύθυνος για τα επαγγελματικά θέματα, έχουμε την άποψη ότι πρέπει να υπάρχουν και στα Περιφερ. Τμήματα για παρεμβάσεις σε τοπικό επίπεδο αλλά και ενημέρωση της Κεντρικής Επιτροπής της ΕΕΧ για παραπέρα ενέργειες. Η όξυνση της ανεργίας σ' όλους τους κλάδους δεν μας επιτρέπει να εφησυχάζουμε, αλλά μας βάζει το σοβαρό καθήκον της προάσπισης των συμφερόντων του κλάδου μας με κάθε μέσο. Για να είναι αποτελεσματική η παρέμβαση μας χρειάζεται να συμμετέχουν στην προσπάθειά μας, εκτός από τον υπεύθυνο για τα επαγγελματικά θέματα της Διοικούσας Επιτροπής, όσο το δυνατόν περισσότεροι συνάδελφοι, πλαισιώνοντας την Επιτροπή.

Ακόμη θεωρούμε απαραίτητη την παρουσία νέων συν/φων και από τα συλλογικά όργανα των μεταπτυχιακών φοιτητών, για να ενισχυθεί και διευρυνθεί ο διάλογος επικοινωνίας μεταξύ των πανεπιστημίων και της αγοράς εργασίας, καθώς και εκπροσώπων από τους μαζικούς επιστημονικούς φορείς (π.χ. ΓΧΚ).

Τα προβλήματα που κατά καιρούς προκύπτουν, ο τρόπος αντιμετώπισής τους, καθώς και τα αποτελέσματα των ενεργειών της επιτροπής, θα καταβληθεί προσπάθεια να δημοσιεύονται στα Χημικά Χρονικά σε ειδική στήλη εργασιακών θεμάτων, με την πεποίθηση ότι θα πετύχουμε τον συντονισμό της αντίστασης στις συντεχνιακές προκλήσεις.

Παρακαλούμε όσοι συν/φοι επιθυμούν να συμμετέχουν σ' αυτή την Επιτροπή να το δηλώσουν στην γραμματεία της Ένωσης το συντομότερο δυνατό, ώστε να αρχίσουμε επιτελους να αντιμετωπίζουμε τα συσσωρευμένα προβλήματα που μας έχουν καταγγεληθεί.

Υπεύθυνος για την ΕΕΧ: Θ. Πομόνης

Αγγελίες

Απόφοιτη Πανεπιστημίου Κρήτης με πολύ καλή γνώση Αγγλικών, Γαλλικών, Η/Υ και εργασιακή εμπειρία σε Εργοστάσιο Καλλυντικών και Βιοχημικό τμήμα νοσοκομείου, ζητεί εργασία, τηλ. 7510510.

Νέα χημικός-βιοχημικός με εργαστηριακή πείρα ζητά σχετική εργασία Αγγλικά - Γαλλικά, Γνώσεις Η/Υ και εξοικίωση με διεθνή βιβλιογραφία. τηλ. 6914981.

Πτυχιούχος Χημικός του Πανεπιστημίου Αθηνών με πολύ καλή γνώση Αγγλικών (Proficiency-Cambridge), Γερμανικών (Mittelstufenprüfung - Goethe) και Η/Υ (Word 6.0) ζητεί ανάλογη εργασία, τηλ. 2232327.

Ζητούνται:

1) Χημικός κάτοχος Διδακτορικού Διπλώματος για τριετή απασχόληση (από 1/1/97 έως 1/1/2000) σε θέματα σύνθεσης ζεολίθων και αριστούχου Χημικός για εκπόνηση Διδακτορικής διατριβής στο Πανεπιστήμιο Montpellier της Γαλλίας με θέμα: «Σύνθεση μεμβρανών ζεολίθων». Γνώση Αγγλικής.

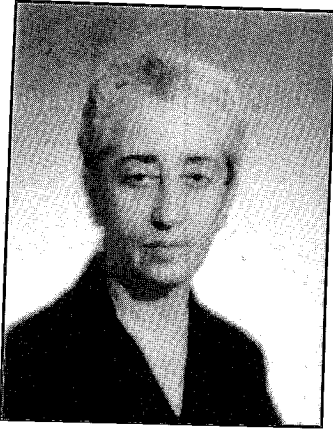
2) Χημικός Μηχανικός αριστούχος για την εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής στα πλαίσια χρηματοδοτούμενου κοινοτικού ερευνητικού προγράμματος στο ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος».

Αποστείλατε σύντομο βιογραφικό σημείωμα στα Αγγλικά στο fax 6611766 υπ' όψη του Κανελλόπουλου (τηλ. 6535304).



Τα ΧΗΜΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ σας προσκαλούν σε μια βραδυά κεφιάς, που θα διοργανωθεί το Μάρτιο '97 στο TENIS CLUB, Χαλανδρίου.

Πληροφορίες - Διάθεση Προσκλήσεων (από 3/2/97), ΧΗΜΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ, κ. Μαλικένζο, τηλ. 3821524, 3832151



ΖΩΗ ΜΕΛΑ-ΙΩΑΝΝΙΔΗ

**Συνέντευξη στον Ανδρέα Παπαγεωργίου,
Πρόεδρο του Τμήματος Παιδείας της ΕΕΧ
και Γ. Γ. του Συνδέσμου Συνταξιούχων Χημικών**

Το μόνο επίσημο μέλος από την 8μελή ιδρυτική ομάδα της ΕΕΧ (έτος ίδρυσης 1924), η Ζωή Μελά, γεννήθηκε στην Αθήνα στις 30-11-1898.

Είναι θυγατέρα του Μακεδονομάχου Παύλου Μελά (ψευδώνυμο καπετάν Μίκης Ζέβρας) και της Ναταλίας, θυγατέρας του Στέφανου Δραγούμη (συγγραφέας, πολιτικός, πρωθυπουργός).

Πήρε το Απολυτήριο του Γυμνασίου από το 1ο Γυμνάσιο Αθηνών, εις το οποίο δεν εφοίτησε, έδωσε όμως εξετάσεις ως «κατ' οίκον διδάτριάδα». Είχε δάσκαλο στα Ελληνικά το Δελμούζο.

Γράφηκε στο Χημικό Τμήμα της Φυσικομαθηματικής Σχολής Αθηνών το 1918 και το 1922 έλαβε το πτυχίο. Το έτος 1924 παντρεύτηκε το Μικροβιολόγο Γ. Ιωαννίδη. Υπήρξε ένα από τα ιδρυτικά μέλη της ΕΕΧ και ενεργότατο μέλος. Εργάστηκε: 1922-1924: Στα Χρωματογραφία Πειραιώς (ΧΡΩΠΕΙ). 1924-1925: Ως προϊσταμένη Χημικού Τμήματος του Κεντρικού Υγειονομικού Εργαστηρίου, 1925-1926: Ως Καθηγήτρια στην έδρα Εμπορευματολογίας Φυσικών και Γεωγραφίας στην Εμπορική Σχολή Θεσπών Αθηνών 1928-1935: Ως Καθηγήτρια Φυσικής και Χημείας στη Σχολή Νοσοκόμων του Ε.Ε.Σ. 1935-1962: Στο Ινστιτούτο Pasteur, από το οποίο και συνταξιοδοτήθηκε. Από το 1924, μέλος της Deutsche Chemische Gesellschaft Από το 1928, μέλος της Société de Chimie Biologique

• **Κυρία Μελά, είσθε από τα ιδρυτικά μέλη της ΕΕΧ. Υπήρξατε δραστήριο μέλος επί δεκάδες χρόνια. Μιλήστε μας για κείνη την εποχή;**

Είχα την πρωτοβουλία για την ίδρυση της ΕΕΧ, επειδή έβλεπα πως μόνο οργανωμένοι οι Χημικοί μπορούσαν να αντιμετωπίσουν και να επιλύσουν τα Επιστημονικά και Επαγγελματικά τους προβλήματα. Είχα ήδη αποκτήσει πικρή εμπειρία. Όταν πήρα το πτυχίο μου, ο Λύσανδρος Χαριλάου, μέλος του Δ.Σ. της ΧΡΩΠΕΙ, μου πρότεινε, μέσω του αδελφού μου, να δουλέψω εκεί. Γρήγορα είδα ότι οι παλαιότεροι συνάδελφοι (απόφοιτοι της Ακαδημίας Ρουσοπούλου) αι-

• **Σήμερα τι θα ευχόσαστε για το δημιούρημά σας;**

Εύχομαι να προάγεται συνεχώς η Επιστήμη μας στην Ελλάδα και οι Χημικοί να αποκτούν γενικό-τερη μόρφωση.

• **Ποιές παρακαταθήκες αφήνετε στους Χημικούς και ιδιαίτερα στους νέους Χημικούς;**

Να βλέπουν με αισιοδοξία το μέλλον. Να μην περιορίζονται στενά στις Χημικές μόνο γνώσεις, αλλά να ανοίξουν τα φτερά τους για πλατύτερες γνώσεις. Να μάθουν να χρησιμοποιούν σωστά την Ελληνική γλώσσα.

• **Τι ήταν εκείνο, που σας ώθησε να ακολουθήσετε τον κλάδο της Χημείας;**

Κατάγομαι από δύο οικογένειες με μεγάλη παράδοση και γνωστά ονόματα. Ο παππούς Στέφανος Δραγούμης, πατέρας της μητέρας μου, ήξερε πολύ καλά τα Αρχαία Ελληνικά και ήθελε να ασχοληθεί με την Κλασική Φιλολογία και την Αρχαιολογία. Τελικά έγινε Νομικός και ασχολήθηκε με την πολιτική, όπως και ο πατέρας του και τα παιδιά του Ίωνας και Φίλιππος. Από την οικογένεια του πατέρα μου ήταν, άλλοι έμποροι, άλλοι διπλωμάτες και πολιτικοί και άλλοι στρατιωτικοί - πολέμαρχοι. Ήρθε κάποια στιγμή, κατά το τέλος του Α' Παγκοσμίου Πολέμου, που αισθάνθηκα ότι κάτι έπρεπε να κάνω στη ζωή μου. Αποφάσισα να σπουδάσω πρώτα και μετά οπωσδήποτε να δουλέψω. Ο αδελφός μου και η υπόλοιπη οικογένεια δεν ήθελαν να πάω στο Πανεπιστήμιο, αλλά η μητέρα μου, η οποία ήταν πολύ προοδευτικός άνθρωπος, με στήριξε και τους είπε «αφήστε την, γιατί να μη σπουδάσει, αφού το θέλει»



σθάνονταν αδικημένοι, γιατί με πολλά χρόνια υπηρεσίας είχαν χαμηλότερες αποδοχές, και εξοντωτικό ωράριο. Τότε μαζεύτηκαμε μια ομάδα και είπαμε «δεν είναι δυνατόν να εξακολουθήσει αυτό το πράγμα. Όλοι έχουμε ίσα δικαιώματα, που πρέπει να τα κατοχυρώσουμε».

Οργανώσαμε μια απεργία και μας απέλυσαν όλους. Είχα δουλέψει στα ΧΡΩΠΕΙ 8 μήνες μόνο. Το έγγραφο της απόλυσης γράφει: «Απεχώρησεν της υπηρεσίας οικιοθελώς η Χημικός Ζωή Μελά»

Συνεχίσαμε να συναντιόμαστε στο καφενείο του Ζαπτείου, αλλά συχνότερα στο σπίτι μου και αποφασίσαμε να ιδρύσουμε την ΕΕΧ. Μεταξύ των ιδρυτικών μελών ήμουν η μόνη γυναίκα και η μεγαλύτερη της «παλιοπαρέας», όπως αυτοχαρακτηριζόμαστε, γι' αυτό με αποκαλούσαν «μαμά». Ήμουν κατά 3 χρόνια μεγαλύτερη!

νειακό και φιλικό περιβάλλον, που ήταν στραμμένο προς τα γράμματα.

Ήμουν φύση επαναστατική και αισθάνθηκα την ανάγκη να ξεφύγω από την επίδραση αυτού του περιβάλλοντος. Ήταν μια μορφή αντίστασης, πράξη «επαναστατική» για την εποχή εκείνη. Ζητούσα να κάνω κάτι διαφορετικό. Όμως ο δάσκαλος μου Δελμούζος και ο Μανώλης Τριαναφυλλίδης, που ήταν επίσης στον κύκλο του σπιτιού, μ' έπιασαν και οι δύο και μου είπαν: «Τι είναι αυτά που κάνεις; Δεν είσαι εσύ καμωμένη για τέτοια πράγματα»

Εγώ πάτησα πόδι και γράφτηκα στο Χημικό Τμήμα της Φυσικ/κής Σχολής. Ήταν περίπου 120 αγόρια κι εγώ, 3 χρόνια μεγαλύτερη τους. Στην αρχή με κατέλλο και βέλλο! Γρήγορα όμως το κατήγησα και ήμουν η πρώτη Αθηναία που κυκλοφορούσε χωρίς καπέλλο. Δεν «γινόταν» βέβαια να μην το έχω, το έπαιρνα μαζί μου, αλλά το κρατούσα στο χέρι!

• **Ποιό από τα ερεθίσματα που πήρατε από το οικογενειακό σας περιβάλλον νομίζετε ότι επηρέασε καθοριστικά τη διαμόρφωση της προσωπικότητάς σας;**

Ζούσα σε περιβάλλον διανοουμένων, δημοτικιστών και καλλιτεχνών.

Η μητέρα μου είχε μεγάλη μόρφωση, διάβαζε Πίνδαρο, Όμηρο κ.ά. Είχε συνεργασία με τον Αρχιτέκτονα - Καθηγητή Δημ. Πικιώνη και το ζωγράφο Εγγονόπουλο, προοδευτικοί και ταλαντούχοι νέοι της εποχής. Είχε επίσης στενή συνεργασία με την λαογράφο Αγγελική Χατζημιχάλη, για τη διαφύλαξη της νεοελληνικής παράδοσης. Η μητέρα μου Ναταλία βρισκόταν στην πρωτοπορεία της εποχής εκείνης. Με είχε επηρεάσει με τη μεγάλη και πολύμορφη μόρφωσή της, αλλά και με τις δραστηριότητές της.

Στην επιμονή μου να γίνω τεχνικός μου συμπαράστάθηκε πάρα πολύ. Όλα αυτά και κυρίως η μητέρα μου επηρέασαν τη ζωή μου.

Στη συνέντευξη πήρε μέρος και η συναδ. Ζωή Ξανάκη - Βαρλά.

† Η Ζωή Μελά απεβίωσε στις 21-12-1996.

Εκδήλωση

προς τιμήν της Καθηγήτριας της Οργανικής Χημείας κ. Ειρήνης Παπαδημητρίου - Δηλάρη

Στις 22 του Νοέμβρη (1996) έγινε στην αίθουσα Γαλαξίας του Χίλτον εκδήλωση προς τιμήν της Καθηγήτριας της Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Ειρήνης Παπαδημητρίου - Δηλάρη. Στην εκδήλωση, οργανωμένη από συναδέλφους και φίλους της, της προσεφέρθησαν εκ μέρους των ανθοδέσμη και ασημένια αναμνηστική πλακέττα που της εννεχειρίσε η συνάδελφος κ. Ελλη Βαγιωνή Μαστώρου. Η κ. Δηλάρη, έντονα συγκινημένη, αφού ευχαρίστησε όλους, αναφέρθηκε με λίγα λόγια στη συμβολή της Χημείας στην εξέλιξη και διαμόρφωση της κοινωνίας και της ζωής μας και στον ακόμη σημαντικότερο ρόλο που αναμένεται να παίζει στον τομέα αυτό η χημική επιστήμη στο μέλλον. Γι' αυτό παροτρύνει τους νέους να δώσουν την προσήκουσα προσοχή και σημασία σ' αυτό.

Η εκδήλωση που κύλιε σε μια ατμόσφαιρα οικειότητας άνεσης και χαράς από τη συνάντηση τόσο των παλιών συναδέλφων με τη «δασκάλα» τους και μεταξύ τους, έκλεισε με προσφώνηση προς την τιμωμένη που έκανε εκ μέρους τους η συνάδελφος κ. Ζωή Ξανάκη - Βαρλά. Στη σύντομη αυτή προσφώνηση τονίστηκε, μεταξύ άλλων, η προσωπικότητα της τιμωμένης, ο ρόλος της σαν φωτισμένης δασκάλας σαν επιστήμονα που εργάστηκε δραστήρια για την προαγωγή της επιστήμης μας και την προώθηση των προβλημάτων των χημικών στη χώρα μας, ως Πρόεδρος και Μέλος της ενώσεως Ελλήνων Χημικών και τέλος η ενεργός συμμετοχή της στην Εθνική Αντίσταση κατά της Ναζιστικής Κατοχής και τη δικτατορία κι ας είχε την κοινή μοίρα πολλών συμπολιτών μας να πληρώσει ακριβά γι' αυτό. Η συγκίνηση και η χαρά ήταν έντονη σ' όλη τη διάρκεια της εκδήλωσης.

Προσφώνηση προς την Ειρήνη Παπαδημητρίου - Δηλάρη, Καθηγήτρια της Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών:

«Ειρήνη μας, Καλή μας φίλη, Δασκάλα και Φωτισμένη,

Αγαπητή,

Μαζευτήκαμε εδώ, όλοι εμείς... Ξέρεις γιατί;... Ξέρεις; Μαζευτήκαμε για να σου πούμε ότι σ' αγαπάμε!!!

Και θέλουμε να μας πιστέψεις ότι αυτά που θα σου πούμε δεν έχουνε καμιά σχέση με τα... τυπικά... τα καθιερωμένα... τα συμβατικά. Οχι... τίποτε τέτοιο!!! Είναι αυτό που ο καθένας μας έχει νοιώσει από την επαφή του και τη σχέση του μαζί σου. Όταν κουβεντιάζουμε μεταξύ μας, οι συνάδελφοι, και τύχει να αναφερθούμε στο όνομά σου, όλοι μας, μα όλοι μας μόνο καλό λόγο έχουμε να πούμε για σένα. Μακάρι να κρυφάκουες!!! Θα



‘νωθες χαρά και περηφάνεια γι' αυτά που λέμε. Για την ανθρωπιά σου, την κατανόησή σου στο όποιο μας πρόβλημα και την εύστοχη-συμβουλή και συμπαραστάσή σου σ' αυτό. Με την πραότητα και τη γαλήνη που σε διακρίνει και που πάντα σε διέκρινε (βλέπεις ήσουν Ειρήνη, όνομα και πράμα) ήσουν για μας ένα καταφύγιο, όπου σίγουρα θα βρισκαμε κάποιο πολύτιμο εφόδιο για να συνεχίσουμε παραπέρα. Ησουν πάντα για μας όλους, πρώτα πρώτα, αυτό το ιερό πράμα που είναι και που πρέπει να είναι ο δάσκαλος. Όλοι μας εδώ μέσα, είτε είμαστε ίδιοι δασκάλι είτε όχι, το ξέρουμε αυτό πολύ καλά. Οτι δηλαδή, ο δάσκαλος είναι και κάνει κάτι ιερό! Εσύ είσαι ο δάσκαλος που μας μεταδίδεις γνώσεις... δηλαδή... φως! Μόνο όποιος ξέρει... μπορεί να βλέπει... Και δεν είναι μόνο φως που μας μετέδωσε...

αλλά συνέπεια, υπευθυνότητα, εμπάθυνση στα θέματα και τα προβλήματα που αντιμετωπίζουμε, βάση για σταθερή παραπέρα βελτίωση μας... κι όλα αυτά όχι με λόγια και θεωρίες, όπως λέμε, αλλά με την πειστικότερη μέθοδο που υπάρχει στον κόσμο: Με το ίδιο σου το παράδειγμα (χίλια να λες, αν δεν δώσεις το παράδειγμα... δεν κάνεις τίποτε).

Αγαπητή μας Ειρήνη Παπαδημητρίου Δηλάρη, Καθηγήτρια της Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών, γενιές Ελλήνων Χημικών, που στην πορεία της ζωής τους έγιναν χρήσιμοι στον εαυτό τους και στο

σιωπηλά και αθόρυβα πάρα πολλά. Επιμόρφωση των χημικών με ποικίλα σεμινάρια για καίριους τομείς των σύγχρονων εξελίξεων επιστήμης και τεχνολογίας. Οργάνωση από την Ενωσή μας Πανελληνίων και Διεθνών Συνεδρίων και συμμετοχή της σε άλλα, που τη διατηρούν στην πρώτη γραμμή ενημέρωσης στα διεθνή επιστημονικά δρώμενα και επικοινωνίας με ολόκληρο τον κόσμο, έχουν τον σπόρο και τις ρίζες τους κυρίως σε δικές σου ιδέες και πρωτοβουλίες. Αλλά και στα επαγγελματικά μας θέματα το ίδιο. Ησουν η αφανής «λεβεντιά» που τα υποστήριζε εύστοχα και σθεναρά όπου και όπως χρειάστηκε, με παρουσιάσεις, υπομνήματα, συζητήσεις, τέλος πάντων με ότι επέβαλαν οι εκάστοτε συνθήκες για την προώθηση ή επίλυση τους.

Κι ας μην παραλείψουμε, τέλος, να αναφερθούμε και σ' έναν άλλο τομέα. Αυτός πού για να τον υπηρετήσεις, προϋποθέτει ιδιαίτερα βαθύ συναίσθημα ευθύνης απέναντι στο σύνολο, αλλά και μεγάλο ψυχικό κουράγιο και διάθεση θυσίας και προσφοράς για ν' ανταποκριθείς σ' αυτό (το συναίσθημα). Ενωό τότε που όλα ήταν μαύρα και τα πλάκωνε η σκαλαβιά. Κι εκεί δεν υστέρησες αγαπητή μας Ειρήνη, όπως και πολλοί από εδώ μέσα εκπλήρωσαν τα ευγενή τους αυτά αισθήματα από... αρκετά έως... πολύ ακριβά. Ετσι κι εσύ, είναι γνωστό... ότι πλήρωσε! Αλλά η αλήθεια, όσο και να το θέλεις να την κουκουλώσεις, να την παραμορφώσεις, να την αγνοήσεις... του κάκου, αργά ή γρήγορα, κάπου θα ξεφτυτρώσει, θα φανεί, θα λάμψει για τον καθένα...

Ειρήνη μας για να εμφορείσαι από αγάπη για τον άνθρωπο, για τον κάθε πλησίον σου, ήσουν σ' ότι κι αν έκανες, σ' οτιδήποτε με το οποίο καταπιάστηκες στη ζωή σου, καλή, πάρα πολύ καλή, εξαιρετη. Γι' αυτό και εμείς, ανταποδίδοντας σου την αγάπη αυτή, μαζί με τις ειλικρινέστερες ευχές μας για κάθε καλή σύμπτωση στην κάθε στιγμή και στο κάθε βήμα της περαιτέρω ζωής σου, σε διαβεβαιώνουμε ότι σ' αγαπάμε.»

«Η ΧΗΜΕΙΑ ΣΤΟ ΚΑΤΩΦΛΙ ΤΟΥ 21ου ΑΙΩΝΑ»

ΠΑΤΡΑ, 1-5 Δεκεμβρίου 1996

Χαιρετισμός του Προέδρου της Δ.Ε. της Ε.Ε.Χ. Ι. Γαγλία

Κυρίες και Κύριοι
Αγαπητοί συνάδελφοι

Με ιδιαίτερη χαρά και ικανοποίηση, εκ μέρους της Δ.Ε. της Ε.Ε.Χ., χαιρετίζω την έναρξη του 17ου Πανελληνίου Συνεδρίου Χημείας και την παρουσία σας σ' αυτό.

Χαιρετίζουμε την παρουσία εκπροσώπων της Κυβέρνησης, της τοπικής αυτοδιοίκησης Α' και Β' βαθμού, των πολιτικών κομμάτων, των επιστημονικών φορέων και των εκπροσώπων των μέσων μαζικής ενημέρωσης.

Τα επιστημονικά Συνέδρια Χημείας, καθιερωμένος πια θεσμός για τον κλάδο μας και την ελληνική κοινωνία, συνεχώς βελτιώνονται στην οργάνωσή τους και διευρύνονται στην συμμετοχή τους.

Από το 1980 μέχρι σήμερα διοργανώσαμε 13 Πανελλήνια Συνέδρια, 1 Πανελλήνιο Συμπόσιο, 5 Συνέδρια Ελλάδας - Κύπρου και 2 Βαλκανικά Συνέδρια. Επίσης έχουμε συνδιοργανώσει με άλλους φορείς αρκετά συμπόσια και τέλος να μην ξεχνάμε τα Περιφερειακά μας Τμήματα που τα τελευταία 2 χρόνια, με την έναρξη λειτουργίας τους, πήραν την σκυτάλη στην διοργάνωση Συμποσίων και Ημερίδων όχι ελάσσωνος σημασίας.

Όλα αυτά νομίζω αποτελούν αξιοζήλευτη δραστηριότητα για πολλούς επαγγελματίες - επιστημονικές οργανώσεις.

Πολύ σημαντικό είναι το γεγονός ότι η Ενωση μας πηγαίνει κόττρα στο ρεύμα του Αθηνοκεντρισμού. Έτσι από τα παραπάνω 19 Συνέδρια του Ελληνισμού, είχαμε 3 στην Θεσ/νίκη, 3 στην Κύπρο, 2 στα Ιωάννινα, 1 Συμπόσιο στο Βόλο και αυτό το Συνέδριο είναι το δεύτερο, μετά από 11 χρόνια, στην Πάτρα. Ελπίζουμε το επόμενο Πανελλήνιο Συνέδριο να γίνει του χρόνου στο Ηράκλειο της Κρήτης, την μόνη επαρχιακή πόλη με Χημικό Τμήμα Παν/μίου που δεν έχει ακόμα γνωρίσει τον θεσμό.

Η νέα οργανωτική διάρθρωση της Ένωσης μας, με τα 10 Περιφερειακά Τμήματα, εγγυάται την ακόμα μεγαλύτερη παρέμβαση του κλάδου μας στην Ελληνική Κοινωνία. Επιτρέψτε μου μια και βρισκόμαστε στην έδρα του Περιφερειακού Τμήματος Πελοποννήσου και Δυτ. Ελλάδας της ΕΕΧ να κάνω ειδική αναφορά στα 3 πολύ επιτυχημένα Συμπόσια που διοργάνωσε μέσα σε ένα χρόνο σε τρεις διαφορετικές πόλεις της Πελοποννήσου.

Το πρώτο Συμπόσιο έγινε πέρσι τον Νοέμβριο στην Πάτρα με θέμα «Αμπέλι - Οίνος - Οινικά Προϊόντα».

Το δεύτερο τον περασμένο Μάιο στο Λουτράκι με θέμα «Χημεία και Περιβάλλον» και το τρίτο πριν ένα μήνα στην Καλαμάτα με θέμα «Ελιά - Ελαιόλαδο - Μεσογειακή Διατροφή».

Σκοπός των Πανελληνίων Συνεδρίων Χημείας είναι:

- Να παρουσιασθούν τα αποτελέσματα της Χημικής Έρευνας και Τεχνολογίας που γίνεται στη χώρα μας.

- Να σκιαγραφηθούν οι τάσεις και προοπτικές της Χημικής Επιστήμης στη χώρα μας και Διεθνώς.

- Ξαν επιστήμονες με έντονη κοινωνική ευαισθησία να συζητήσουν με και να προτείνουν λύσεις σε αναπτυξιακά και κοινωνικά προβλήματα της χώρας μας που άπτονται της Χημείας.

Κυρίες και Κύριοι,

Η Χημεία, κατ' εξοχήν πειραματική επιστήμη της ζωής, που ασχολείται με τις μεταμορφώσεις της ύλης, συμπλήρωσε μόλις 2 αιώνες από την εποχή του Lavoisier οπότε και θεμελιώθηκε σαν σύγχρονη επιστήμη.

Διένυσε σχεδόν 1,5 αιώνα χωρίς πολύπλοκες θεωρίες και χωρίς τη βασική γνώση του τι σημαίνει άτομο, αλλά παρ' όλα αυτά γνώρισε μια τεράστια εξέλιξη κυρίως στον προσδιορισμό, τον διαχωρισμό και την σύνθεση πολύπλοκων Χημικών Ενώσεων.

Πριν από 80 χρόνια δέχτηκε μια τεράστια ώθηση με τη θεμελίωση της σύγχρονης ατομικής θεωρίας και σήμερα βρίσκεται να κατέχει κεντρική θέση ανάμεσα στη Φυσική, τη Βιολογία και την Ιατρική.

Με την θεαματική ανάπτυξη της Χημείας τα τελευταία 70 χρόνια αποκτήσαμε την ικανότητα να συνθέτουμε κάθε είδους υλικά, όπως φάρμακα, καλλυντικά, Νέα Υλικά, Χημικά Προϊόντα, Πρόσθετα τροφίμων, Βελτιωτικά καύσης κ.α., συμβάλλοντας στην συνεχή πρόοδο του πολιτισμού και στην βελτίωση της ποιότητας της ζωής μας.

Είναι επίσης γεγονός αναμφισβήτητο ότι στην ίδια περίοδο οι φυσικές επιστήμες αλληλοβοηθήθηκαν και αλληλοτροφοδοτήθηκαν σε τέτοιο βαθμό που να έχουν σήμερα δημιουργηθεί ενδιάμεσες «γκρίζες» περιοχές, όπως η Βιοχημεία, η Βιοτεχνολογία, η Επιστήμη των Υλικών, η Επιστήμη του Περιβάλλοντος, η Κβαντική Χημεία κ.α.

Έτσι η Φυσική συνεισέφερε με τις ιδέες και τις πειραματικές τεχνικές της στην βαθύτερη κατανόηση και πειραματική μελέτη των χημι-

κών φαινομένων. Παράλληλα η Χημεία συνεισέφερε πλουσιοπάροχα στην πρόοδο της βιολογίας, της βιοτεχνολογίας και των επιστημών υγείας, με την βοήθεια που προσέφερε στην κατανοήση των διεργασιών σε μοριακό επίπεδο.

Παρ' όλα αυτά η Χημεία δεν είναι παρακλάδι ή δεκανίκι ούτε της Φυσικής, ούτε της Βιολογίας, ούτε της Ιατρικής. Είναι και θα παραμείνει αυθύπαρκτη και Κεντρική Επιστήμη, για τον έναν απλό λόγο. Ποτέ δεν διεκδίκησε τον ρόλο της Βασικής Επιστήμης στην μελέτη των ιδιοτήτων της ύλης ή των εμβίων όντων αλλά ούτε ήταν ποτέ επιστήμη μόνο πειραματικών τεχνικών.

Η Χημεία είναι πάνω απ' όλα η Επιστήμη μελέτης, ερμηνείας και πρόβλεψης των μετασχηματισμών της ύλης.

Κλασικό παράδειγμα του κεντρικού ρόλου της Χημείας σήμερα είναι η Φαρμακευτική όπου η συνεργασία Βιολογίας και Ιατρικής γίνεται με συνδυετικό κρίκο τη Χημεία στα πλαίσια της διαδικασίας που λέγεται σφαιρολογικός σχεδιασμός φαρμάκου.

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Η Χημεία για μας είναι μαγευτική, το δυσάρεστο όμως είναι ότι ο απλός πολίτης έχει συνήθως αρνητική εικόνα για αυτήν. Η καθημερινή ζωή είναι γεμάτη από έννοιες της Χημείας σχετικές με την σήμανση των προϊόντων, την υγιεινή των τροφίμων, το περιβάλλον, την ενέργεια κ.α.

Απέναντι σ' όλα αυτά ο μέσος πολίτης αισθάνεται δέος, φόβο μέχρι και πανικό, πιστεύοντας ότι η Χημεία είναι υπεύθυνη για την έκθεση της υγείας του σε κίνδυνο από χημικές ουσίες στα τρόφιμα, στο νερό, στο περιβάλλον κ.α.

Η αντιμετώπιση της Χημειοφοβίας απαιτεί συνεχή επαφή με το πλατύ κοινό. Οφείλουμε να διαδώσουμε τις χημικές γνώσεις με τρόπο απλό και κατανοητό μέσα από καθημερινά παραδείγματα. Να πείσουμε πως η Χημεία μπορεί να επιφέρει ισορροπία ανάμεσα στην ικανοποίηση των κοινωνικών αναγκών και την προστασία του περιβάλλοντος και της υγείας των καταναλωτών.

Αγαπητοί σύνεδροι, Ειδικότερα στόχοι αυτού του Συνεδρίου είναι :

- Να αναδειχθεί η συμβολή της Χημείας στην Εκπαίδευση, στην Υγεία, στο Περιβάλλον, στην Ενέργεια, στη Γεωργία, στα Νέα Υλικά, στη Διατροφή και στον

Έλεγχο Ποιότητας Προϊόντων.

- Να παρουσιασθούν οι τομείς Χημικής Έρευνας με μεγάλη προοπτική κατά τον επερχόμενο 21ο Αιώνα.

- Να αποτελέσει κοίτιδα προβληματισμού για διαμόρφωση θέσεων του κλάδου μας σε επίκαιρα θέματα όπως:

- Η βελτίωση της Χημικής Εκπαίδευσης σ' όλα τα επίπεδα
- Η βελτίωση του θεσμικού πλαισίου και της αποτελεσματικότητας του Ελέγχου ποιότητας τροφίμων και καταναλωτικών αγαθών
- Η προστασία των Βασικών Δικαιωμάτων του καταναλωτή.
- Η βελτίωση των παρεχομένων υπηρεσιών Υγείας,
- Η προώθηση των Διαδικασιών Διαπίστευσης Εργασιών και Μετρολογίας και η ανάδειξη της συμβολής τους στην βελτίωση της ποιότητας των προϊόντων και υπηρεσιών.
- Η προστασία του περιβάλλοντος
- Ενίσχυση της Χημικής Έρευνας και τεχνολογίας και η σύνδεση της με τις ανάγκες της χώρας μας
- Η ανεργία των νέων και η επαγγελματική κατάρτιση

Στο συνέδριο θα παρουσιασθούν περίπου 230 εργασίες, θα γίνουν 9 κεντρικές ομιλίες και 3 στρογγυλά τραπέζια.

Πιστεύω ότι η παρουσία σας εκφράζει το ενδιαφέρον σας για το περιεχόμενο του Συνεδρίου.

Τελειώνοντας θα ήθελα να ευχαριστήσω, εκ μέρους της Διοικούσας Επιτροπής, τα μέλη της Οργανωτικής Επιτροπής, το Χημικό Τμήμα του Πανεπιστημίου Πατρών και το Περιφερειακό Τμήμα Πελοποννήσου και Δυτ. Ελλάδας της Ε.Ε.Χ. που πέτυχαν την άρτια διοργάνωση του Συνεδρίου.

Τους εισηγητές για την πλούσια ανταπόκριση τους και όλους όσους θα συμμετάσχουν στις εργασίες του Συνεδρίου.

Επίσης να ευχαριστήσουμε θερμά τους χορηγούς και όλους όσους με οποιοδήποτε τρόπο στήριξαν οικονομικά την πραγματοποίηση του Συνεδρίου, αναγνωρίζοντας με αυτό τον τρόπο το ρόλο του κλάδου των Χημικών στην Ελληνική Κοινωνία. Είμαι βέβαιος πως και το συνέδριο αυτό θα ανταποκριθεί στις προσδοκίες όλων μας και θα αποτελέσει ένα ακόμα ουσιαστικό σημείο αναφοράς στην πορεία και τις όλες προσπάθειες της Ένωσης μας.

Ομιλία του Προέδρου του Τμήματος Χημείας Καθηγητή Δ. Παπαϊωάννου

Αξιότιμε κ. Νομάρχα
Αξιότιμε κ. Πρύτανη
Αξιότιμε κ. Αντιπρύτανη του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Αξιότιμοι κ.κ. Πρόεδροι των Τμημάτων του Παν/μίου Πατρών

Dear Guests Prof. Erik De Clercq, Prof. Dr. Heinrich Noeth, Prof. George Hatzioannou and Prof. Hamid Habibi.
On behalf of the Chemistry Department of the University of Patras, I would like to welcome you, on the occasion of the 17th Panhellenic Chemistry Conference, and wish you have a fruitful and enjoyable stay in Patras.

Αξιότιμοι κ.κ. Πρόεδροι των Ελληνικών Τμημάτων Χημείας
Αγαπητέ Εκπρόσωπε της ΕΕΧ
Αγαπητοί Συνεδριοί του 17ου ΠΣΧ.

Εκ μέρους του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Πατρών θα ήθελα να σας απευθύνω θερμό χαιρετισμό, να σας καλωσορίσω στο Τμήμα μας και να σας ευχηθώ όπως η διαμονή σας στην πόλη μας είναι εξίσου επιστημονικά επικερδής και κοινωνικά ευχάριστη.

Το 17ο ΠΣΧ έχει θέσει από τις πρώτες ήδη μέρες της διοργάνωσής του πολύ υψηλούς, φιλόδοξους αλλά και συγχρόνως δύσκολα επιτεύξιμους, στόχους που συνοψίζονται νομίζω πολύ επιτυχημένα στον τίτλο του «Η Χημεία στο Κατώφλι του 21ου Αιώνα». Η Επιστήμη της Χημείας, αλλά και όλες οι άλλες φυσικές επιστήμες, βρίσκονται πλέον ορατά μπροστά στην ανατολή του 21ου πρώτου αιώνα από τον οποίον μας χωρίζουν μόλις τρία χρόνια. Χρέος λοιπόν των επιστημόνων που θεραπεύουν τις φυσικές επιστήμες είναι να προχωρήσουν άμεσα σε μία καταγραφή των επιτευγμάτων των επιστημών αυτών στον αιώνα που αποχωρεί και να αναζητήσουν τις προοπτικές εξέλιξής τους στον αιώνα που έρχεται.

Η Χημεία αποτελεί κεντρική φυσική επιστήμη και εμπλέκεται σε ολονέν και μεγαλύτερο βαθμό τα τελευταία χρόνια, όχι μόνον στη διαμόρφωση, αλλά και στην πρόοδο άλλων συγγενών επιστημών, όπως π.χ. της Βιολογίας, της Ιατρικής, της Φαρμακευτικής, της Φυσικής, της Γεωλογίας. Συγχρόνως όμως δέχεται από τις επιστήμες αυτές σημαντικές επιρροές και α-

ναδράσεις οι οποίες οδηγούν σε νέες επιστημονικές ανακαλύψεις και επιτεύγματα στη Χημεία. Συγχρόνως αναπτύσσονται σημαντικότερες επικαλύψεις μεταξύ των επιστημών αυτών που έχουν σαν αποτέλεσμα να κάνουν τα όρια τους ολονέν και ολιγότερο ευδιάκριτα και την εμφάνιση μοντέρνων επιστημονικών κλάδων που σπρίζονται σε περισσότερες της μιας επιστήμες.

Η ισχυρή αυτή αλληλεπίδραση της Χημείας με τις ανωτέρω αναφερθείσες επιστήμες οδηγεί στο ασφαλές συμπέρασμα ότι η περαιτέρω ανάπτυξη της Βασικής και Εφαρμοσμένης Έρευνας στη Χημεία θα έχει όχι μόνον σημαντικότερες συνέπειες στην εξέλιξη αυτών των επιστημών αλλά συγχρόνως θα οδηγήσει στην προώθηση σημαντικών τομέων της Επιστήμης με απώτερο στόχο την αναβάθμιση της ποιότητας ζωής του ανθρώπου. Θα πρέπει να υπενθυμίσω στο σημείο αυτό μερικούς από τους τομείς αυτούς στους οποίους θεωρώ ότι η συμβολή της χημείας είναι πράγματι υψίστης και καθοριστικής σημασίας.

(1) **Υγεία:** Σύνθεση νέων και βελτίωση υπαρχόντων φαρμάκων και διαγνωστικών μέσων και μεθόδων.

(2) **Γεωργία:** Βελτίωση και προστασία της παραγωγής με την ανάπτυξη αγροχημικών (agrochemicals) και μεθόδων που είναι πιο αποτελεσματικές από τις ήδη υπάρχουσες αλλά συγχρόνως καλώς αποδεκτές και αβλαβείς για τα περιβάλλοντα οικοσυστήματα.

(3) **Περιβάλλον:** Η αλόγιστη χρήση φυτοφαρμάκων και εντομοκτόνων, η μεγάλη ανάπτυξη της χημικής βιομηχανίας και η ανεξέλεγκτη πολλές φορές απόρριψη των παραπροϊόντων της στο περιβάλλον, η διαφυγή αλλά και η απόρριψη βλαβερών προς το περιβάλλον ουσιών, αλλά και τα προϊόντα ατελούς καύσης που επιτελείται στις μηχανές εσωτερικής καύσης έχουν οδηγήσει σε μια πρωτόγνωρη υποβάθμιση του περιβάλλοντος. Πολύ σημαντικός είναι ο ρόλος της χημείας στην ταυτοποίηση και τον έλεγχο των πηγών ρύπανσης, τον έλεγχο της ρύπανσης με ευαίσθητες αναλυτικές μεθόδους και στην ανάπτυξη μεθόδων αντιρρύπανσης και εναλλακτικών χημικών ενώσεων, με παρόμοιες προς τις ρυπογόνες

ουσίες επιθυμητές ιδιότητες, αλλά φιλικές προς το περιβάλλον.

(4) **Ενέργεια:** Η αναζήτηση εναλλακτικών, φιλικών προς το περιβάλλον, πηγών αποθήκευσης ενέργειας (χημική αποθήκευση) αλλά και η όσο το δυνατό περισσότερο αντικατάσταση των παραδοσιακών καυσίμων με λιγότερο ρυπογόνου, π.χ. το φυσικό αέριο, συνιστούν σημαντική συμβολή της χημείας στον τομέα της ενέργειας.

(5) **Ελεγχος Ποιότητας Προϊόντων:** Πολύ σημαντικό είναι ο ρόλος της χημείας στον έλεγχο της ποιότητας της τεράστιας πράγματι ποικιλίας των προϊόντων που παράγονται καθημερινώς και στοχεύουν στην εξυπηρέτηση των αναγκών του καταναλωτή. Ετσι, ολονέν και περισσότερο ευαίσθητες μέθοδοι ανάλυσης αναπτύσσονται που στοχεύουν στην διασφάλιση της ποιότητας των προϊόντων και της προστασίας του καταναλωτή από βλαβερές προσμίξεις στα τρόφιμα και τα ποτά.

(6) **Νέα Υλικά (Υλικά Προηγμένης Τεχνολογίας):** Σημαντικότερη είναι η συμβολή της χημείας στην ανάπτυξη υλικών που να ικανοποιούν τις σύγχρονες ανάγκες του ανθρώπου, π.χ. πολυμερή βιοαποικοδομήσιμα, αγώγιμα, πυρανθεκτικά και εξαιρετικά υψηλής αντοχής, κεραμικά και υαλώδη υλικά με επιθυμητές ιδιότητες, καταλύτες αυτοκινήτων.

(7) **Τρόφιμα:** Ένας από τους σημαντικότερους κλάδους της χημείας, ιδιαίτερα για τη χώρα μας, είναι και η παραγωγή, συντήρηση και έλεγχος της ποιότητας των τροφίμων και ποτών που στοχεύουν στην εξασφάλιση των καταναλωτών με προϊόντα υψηλής θρεπτικής αξίας και από άποψη υγιεινής απολύτως ασφαλή. Η συμβολή της επιστήμης της χημείας στον τομέα αυτό είναι πέραν πάσης αμφιβολίας καθοριστική και στις τρεις αυτές δραστηριότητες της χημείας τροφίμων.

Πρωταρχικοί λοιπόν στόχοι του Συνεδρίου αυτού είναι να καταγράψει τη μέχρι σήμερα συμβολή της Χημείας σε όλους τους ανωτέρω τομείς και να επιχειρήσει, με βάση τις επικρατούσες διεθνώς επιστημονικές κατευθύνσεις και την ουσωφρευθείσα εμπειρία και γνώση, να διερευνήσει και προδιαγράψει τις προοπτικές εξέλιξης της επιστήμης της Χημείας στον επερχόμενο αιώνα.

Οι στόχοι αυτού του συνεδρίου αναμένεται να εκπληρωθούν μέσω μιας σειράς ομιλιών από διακεκριμένους και παγκοσμίως αναγνωρισμένους, στην ιδιαίτερη επιστημονική περιοχή της Χημείας την οποία θεραπεύουν, επιστήμονες. Οι ομιλίες έχουν προγραμματιστεί να λάβουν χώρα, ειδικά στο παρόν συνέδριο, υπό μορφή «κύριων ομιλιών» (plenary lectures) και απλών ομιλιών ημίωρης διάρκειας η δε επιλογή τους ήταν τέτοια που να δείχνει κατά κάποιο τρόπο την ευαισθησία της χημικής κοινότητας σε ευαίσθητα θέματα που αφορούν την ευρύτερη ελληνική κοινωνία.

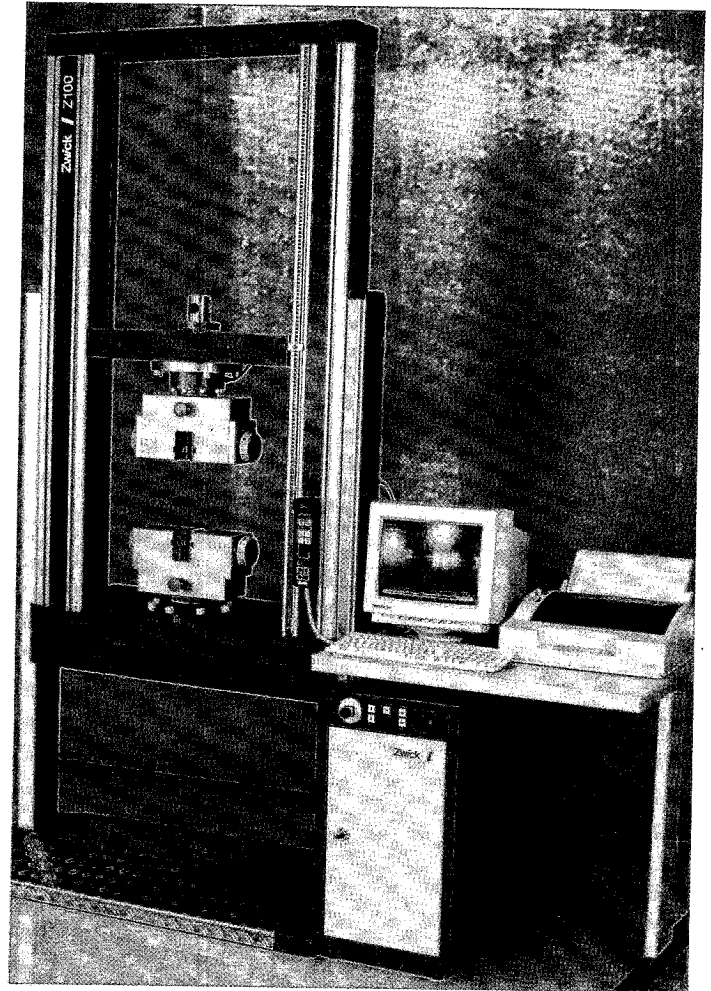
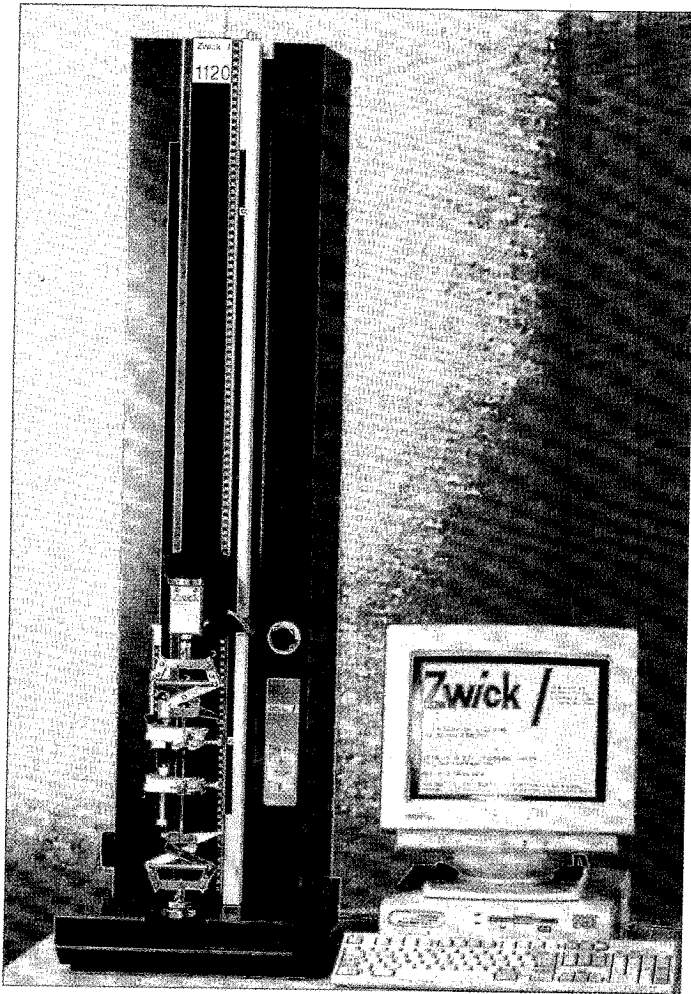
Ετσι το συνέδριο θα ξεκινήσει, Δευτέρα 2 Δεκεμβρίου, με μία κύρια ομιλία από τον Καθηγητή του Καθολικού Παν/μίου της Λευεν του Βελγίου κ. Erik de Clercq με θέμα «Προοπτικές για τη Θεραπεία του AIDS». Πιστεύω δε ότι είναι μια ευτυχής συγκυρία που σήμερα, η 1η Δεκεμβρίου, έχει προσδιορισθεί από την παγκόσμια κοινότητα σαν ημέρα υπενθύμισης της τρομερής αυτής ασθένειας και του αγώνα που διεξάγει η ανθρωπότητα για την κατανίκηση της μάστιγας του 20ου αιώνα. Την Τρίτη, 3 Δεκεμβρίου, ένας επίσης εξέχων ευρωπαίος επιστήμων, ο Καθηγητής Heinrich Noeth από το Πανεπιστήμιο του Μονάχου της Γερμανίας, θα δώσει μία κύρια ομιλία με θέμα «Οι προοπτικές της Ανόργανης Χημείας: Η συνεισφορά της στην Ανάπτυξη της Χημείας στην Ευρώπη», ενώ την Πέμπτη, 5 Δεκεμβρίου ο καθηγητής του Πανεπιστημίου του Groningen κ. Γεώργιος Χατζηϊωάννου, που τιμά την Ελλάδα με την διεθνή παρουσία του σε θέματα επιστήμης των πολυμερών, θα μιλήσει με θέμα: «Από τα Μόρια σε Υλικά και Συσκευές».

Τις κύριες ομιλίες, εξάλλου, θα πλαισιώσουν ημίωρες ομιλίες στις ακόλουθες θεματικές περιοχές:

(1) **Υγεία:** Παραγωγή Εμβολίων από την Αν. Καθηγήτρια του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κα Μαρία Δαϊσιώτου - Σακαρέλλου, και Επίδραση Ορμονών στη Γονιμότητα και τον Καρκίνο, από τον καθηγητή του Τμήματος Βιολογικών Επιστημών του Πανεπιστημίου του Calgary του Καναδά κ. Hamid Habibi.

(2) **Νέα υλικά:** Σύνθεση και Εφαρμογές των νέων υλικών Φουλερενίων, των οποίων η ανα-

ΜΗΧΑΝΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΥΛΙΚΩΝ ΓΕΝΙΚΗΣ ΧΡΗΣΕΩΣ



Ο Γερμανικός οίκος Zwick GmbH & Co κατασκευάζει μία σειρά μηχανών ελέγχου με ηλεκτρομηχανική κίνηση με μέγιστη δύναμη καταπόνησης από 2500 N έως 400 kN και με υδραυλική κίνηση με μέγιστη δύναμη ελέγχου από 600 kN έως 2000 kN.

Οι μηχανές αυτές αν και χαρακτηρίζονται από τον τελειότερο τεχνολογικό σχεδιασμό, είναι απλές στο χειρισμό τους χάρις στα έξυπνα προγράμματα που έχουν αναπτυχθεί από τον οίκο για τον έλεγχο των πρώτων υλών και των προϊόντων διαφόρων βιομηχανικών κλάδων.

Η δυνατότητα μελλοντικής επέκτασης των δυνατοτήτων των μηχανών με την προμήθεια ετοιμών συγκροτημένων μονάδων εξοπλισμού (modules), εξασφαλίζει τη χρησιμότητα της μηχανής εάν μελλοντικά χρειαστεί να γίνουν με αυτήν και άλλα είδη ελέγχου.

Οι συνήθεις δοκιμές εφελκυσμού, θλίψης και κάμψης γίνονται σε έναν ή δύο χώρους ελέγχου ανάλογα με τον εξοπλισμό της μηχανής.

Οι μηχανές μπορούν επίσης να εξοπλιστούν με εξαρτήματα για πιά εξειδικευμένες δοκιμές όπως στρέψη, σκληρότητα, μέτρηση χαρακτηριστικών ροής σε τήγματα πλαστικών, αντοχή σε διάτρηση, αντοχή σε διάρρηξη χαρτιού κ.λπ.

Ο χειρισμός των μηχανών γίνεται μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή και για το σκοπό αυτό υπάρχει εκτός των γενικών προγραμμάτων μία μεγάλη σειρά προγραμμάτων προσαρμοσμένων στις απαιτήσεις διεθνών προδιαγραφών για τον έλεγχο παντοειδών υλικών.

Ο οίκος Zwick GmbH & Co αντιπροσωπεύεται στην Ελλάδα από τον οίκο:
ΕΛΛΗ ΑΥΔΩΝΙΤΟΥ & ΣΙΑ Ο.Ε.

Τηλ. (01) 7641582 - (01) 7266019 • Fax (01) 7254669

κάλυψη, σύνθεση και μελέτη ιδιοτήτων βραβεύθηκε φέτος με την υψηλότερη διάκριση παγκοσμίως, δηλ. βραβείο Nobel. Η ομιλία αυτή θα δοθεί από τον Καθηγητή και Πρόεδρο του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης κ. Μιχάλη Ορφανόπουλο, ενώ η ομιλία με θέμα τη Σύνθεση και Μελέτη νέων Πολυμερών Υλικών θα δοθεί από τον Καθηγητή του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Νικόλαο Χατζηχρηστίδη.

(3) **Τρόφιμα:** Βιομηχανίες που χρησιμοποιούν Σακχαρούχες Πρώτες Υλές, από τον Καθηγητή του Τμήματος Χημείας κ. Καθηγητή του Τμήματος Χημείας κ. Αθανάσιο Κουτίνα και

(4) **Βιοχημεία:** Η Προέλευση της Ζωής επί της Γης σαν Χημικό Μυστήριο, από τον Καθηγητή του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης κ. Δημήτρη Κυριακίδη.

Πέραν των ανωτέρω ομιλιών έχουν προγραμματισθεί και τρία στρογγυλά τραπέζια στα οποία συμμετέχουν ομάδες επιλεγμένων ακαδημαϊκών κυρίως χημικών, αλλά και χημικών της βιομηχανίας ή άλλων κρατικών οργανισμών (π.χ. ΓΧΚ) και ερευνητικών κέντρων (π.χ. ΕΙΕ, Δημόκριτος) και οι οποίες, υπό τη διεύθυνση διακεκριμένων Ελλήνων επιστημόνων, θα συζητήσουν τα επιτεύγματα και τις προοπτικές χημικής έρευνας πάνω στους ακόλουθους τομείς.

(1) **Χημεία και Υγεία.** Εδώ θα υπάρχουν εισηγήσεις σε θέματα όπως «Χημεία και Διάγνωση», «Διατροφή, Χημεία και Υγεία», «Ανάπτυξη νέων Φαρμάκων».

(2) **Χημική Ανάλυση.** Εδώ θα υπάρχουν εισηγήσεις σε θέματα όπως «Αναγκαιότητα και Κοινωνική Διάσταση των Μεθόδων Ανάλυσης», «Φασματοσκοπία NMR και Ανάλυση», «Προδιορισμός Υπολειμμάτων Γεωργικών Φαρμάκων σε Τρόφιμα και Νερά», «Χημική Ανάλυση και Έλεγχος Ποιότητας».

(3) **Χημική Εκπαίδευση.** Εδώ θα υπάρχουν εισηγήσεις σε θέματα όπως «Ανοικτό Πανεπιστήμιο και εξ' Αποστάσεως Εκπαίδευση», «Εκπαίδευση και Κατάρτιση στην Ελλάδα και την Ευρωπαϊκή Ένωση», «Προπανεπιστημιακή Εκπαίδευση», «Προπτυχιακή Πανεπιστημιακή Εκπαίδευση» και «Μεταπτυχιακή Πανεπιστημιακή Εκπαίδευση (Ειδικεύσεις και Διδακτορικό Δίπλωμα)» στην Ελλάδα.

Με την ευκαιρία της αναφοράς μου αυτής στην Χημική Εκπαίδευση θα πρέπει να τονισθεί ότι πράγματι ένας από τους κύριους στόχους του 17ου ΠΣΧ είναι και η καταγραφή και σύγκριση των υ-

παρχόντων προγραμμάτων οπουδών στα Τμήματα Χημείας των ελληνικών ΑΕΙ, ως επίσης και σύγκρισή τους με αντίστοιχα προγράμματα των άλλων χωρών-μελών της Ευρωπαϊκής Ένωσης και η αναζήτηση των σύγχρονων τάσεων της χημικής εκπαίδευσης και οι προοπτικές της για τον 21ο αιώνα. Συναφής προς την ανωτέρω στρογγυλή τράπεζα είναι και η αξιόπαινη πράγματι πρωτοβουλία της ΕΕΧ, και καθιερωμένη πλέον σε ετήσια βάση, της συνάντησης δηλαδή των Προέδρων όλων των Τμημάτων Χημείας των Ελληνικών Πανεπιστημίων στο πλαίσιο των ετησίων Πανελληνίων Συνεδρίων Χημείας.

Βεβαίως, πέραν των ανωτέρω αναφερθεισών δραστηριοτήτων που έχουν προγραμματισθεί να λάβουν χώρα στα πλαίσια του 17ου ΠΣΧ και που ενδιαφέρουν άμεσα και το ευρύτερο κοινωνικό σύνολο, θα γίνει και η παρουσίαση πρωτότυπων προφορικών ανακοι-

πως και των προηγουμένων του άλλωστε, είναι να φέρει σε άμεση επαφή ερευνητικές ομάδες που εργάζονται σε διαφορετικούς χώρους με σκοπό να ξεκινήσουν έτσι νέες διευρυμένες και ισχυρότερες, διεθνώς ανταγωνιστικές, δραστηριότητες και ερευνητικές συνεργασίες ως επίσης να διευκολυνθεί η πολυπόθητη συνεργασία Πανεπιστημίου - Βιομηχανίας, απαραίτητη προϋπόθεση για την οικονομική ανάπτυξη του τόπου μας.

Σημαντικός επίσης στόχος του συνεδρίου είναι τα ερευνητικά εκείνα αποτελέσματα που θα ανακοινωθούν και τα συμπεράσματα που θα εξαχθούν από τις στρογγυλές τράπεζες και που θα αφορούν άμεσα την κοινή γνώμη, π.χ. σε θέματα περιβάλλοντος, τροφίμων, φαρμάκων και ελέγχου ποιότητας προϊόντων, να κωδικοποιηθούν, εκλαϊκευθούν και τελικά διοχετευθούν στα μέσα μαζικής ενημέρωσης. Μ' αυτό τον τρόπο

συντονιστών και εισηγητών των στρογγυλών τραπέζων, οδηγούμαι στην ασφαλή πρόβλεψη αλλά και βεβαιότητα ότι το 17ο ΠΣΧ θα περδίσει στην ιστορία σαν ένα από τα πιο επιτυχημένα και υψηλού επιπέδου επιστημονικά συνέδρια στο χώρο της Χημείας. Θέλω να σας διαβεβαιώσω ότι τόσο η οργανωτική όσο και η επιστημονική επιτροπή έκαναν ότι ήταν ανθρωπίνως δυνατόν, στον μάλλον μικρό χρόνο που είχαν στη διάθεσή τους, για την οργάνωση του συνεδρίου όχι μόνο για να του εξασφαλίσουν την ομαλή ροή του αλλά συγχρόνως και να επιλέξουν αντιπροσωπευτικούς ομιλητές, συντονιστές και εισηγητές στρογγυλών τραπέζων και μέλη προεδρείων απ' όλους τους χώρους στους οποίους δραστηριοποιούνται συνάδελφοι χημικοί.

Κλείνοντας την εισήγησή μου αυτή θα ήθελα να απευθύνω θερμές ευχαριστίες:

(1) στην ΕΕΧ για την εμπιστοσύνη που μας έδειξε να μας αναθέσει την διοργάνωση ενός τόσο μεγάλου συνεδρίου σε ένα τόσο μικρό χρονικό διάστημα, να μας παρέχει κάθε δυνατή βοήθεια κατά τη διάρκεια της διοργάνωσής του αλλά και να το χρηματοδοτήσει επαρκώς,

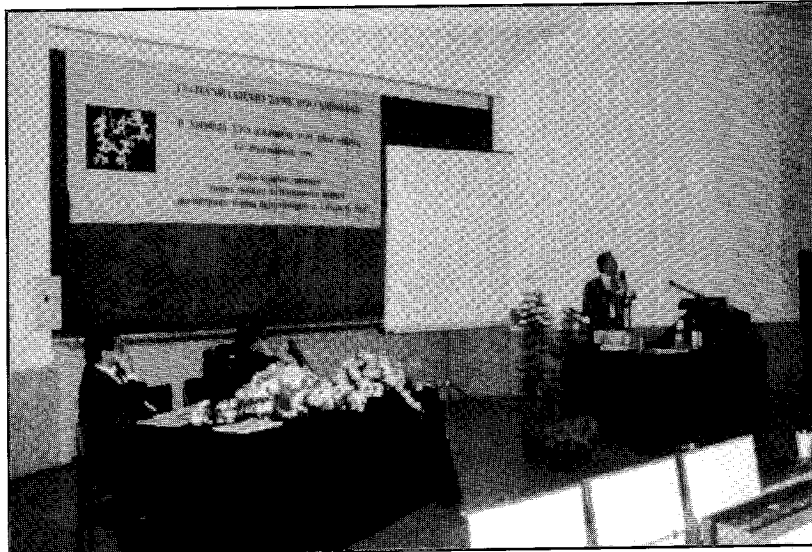
(2) στο Πανεπιστήμιο Πατρών και ιδιαίτερα το Πρυτανικό Συμβούλιο του που ενέκρινε ένα πολύ σημαντικό ποσό για την ανακαίνιση και διαρύθμιση όλων των χωρών του συνεδρίου στο Τμήμα Χημείας, αλλά και την Τεχνική του Υπηρεσία που σε ελάχιστο χρονικό διάστημα διεκπεραίωσε τις απαιτήσεις μας σε κτιριακή υποδομή και τεχνική υποστήριξη,

(3) σε όλες εκείνες τις χημικές εταιρείες και λοιπούς εκθέτες για τη σημαντική τους χρηματική υποστήριξη,

(4) σε όλους τους συναδέλφους του Τμήματος Χημείας για την σημαντικότερη προσφορά τους στη διοργάνωση του συνεδρίου και ιδιαίτερα στους Αναπληρωτές Καθηγητές του Τμήματος μας κ.κ. Γεώργιο Σταυρόπουλο και Νικόλαο Κλούρα οι οποίοι από τη θέση των Προέδρων της Οργανωτικής και Επιστημονικής Επιτροπής αντίστοιχα, σήκωσαν το κύριο βάρος αυτής της διοργάνωσης,

(5) στο Περιφερειακό Τμήμα της ΕΕΧ στη Πάτρα για τη σημαντική συνεισφορά του στη διοργάνωση,

(6) στην γραμματέα του συνεδρίου κα. Λιάνα Γιαννοπούλου - Ματρουδά που είχε καθοριστικής σημασίας συνεισφορά στη διοργάνωσή του.



ΦΩΤΟ: Κ. Καφετζόπουλος

νώσεων αλλά και γραπτών ανακοινώσεων (posters) πάνω στις σύγχρονες ερευνητικές δραστηριότητες σε θέματα σχετιζόμενα με όλους σχεδόν τους τομείς της Χημείας, δηλαδή την Οργανική και Ανόργανη Χημεία, τη Φυσιολογική Χημεία, την Αναλυτική Χημεία, τη Βιοχημεία, τη Θεωρητική Χημεία, τη Χημεία Τροφίμων και Πλαστικών, τη Βιομηχανική Χημεία και τη Χημεία Περιβάλλοντος. Οι ανακοινώσεις αυτές είναι προϊόν επίπονης ερευνητικής προσπάθειας Ελλήνων κυρίως χημικών που εργάζονται στο Πανεπιστήμιο ή τη Βιομηχανία και σε άλλους δημοσίους οργανισμούς ή φορείς και ερευνητικά κέντρα στα οποία υπάρχει ερευνητική δραστηριότητα στη Χημεία.

Ενας άλλος πολύ σπουδαίος στόχος λοιπόν του 17ου ΠΣΧ, ό-

θα επιχειρηθεί να αντιστραφεί η όχι τόσο κολακευτική εικόνα της επιστήμης της χημείας στην κοινή γνώμη ως της κατ' εξοχήν επιστημονικής δραστηριότητας που προκαλεί τη ρύπανση του περιβάλλοντος με όλες τις γνωστές βλαβερές συνέπειες.

Θα δείχθει δε ότι όλα σχεδόν τα προϊόντα που χρησιμοποιεί ο σύγχρονος άνθρωπος δεν είναι τίποτε άλλο παρά προϊόντα που τουλάχιστον σε κάποιο αρχικό ή τελικό στάδιο της παραγωγής τους η συμμετοχή της χημείας ήταν αν όχι αποκλειστική, τουλάχιστον καθοριστική.

Λαμβάνοντας υπ' όψη το πλήθος και την υψηλή επιστημονική ποιότητα των συνεδρων ομιλητών, ή των παρουσιαζόντων γραπτές ανακοινώσεις συναδέλφων, προσκεκλημένων ομιλητών και

ΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΑ ΚΥΛΙΝΔΡΙΚΑ ΛΙΠΟΣΩΜΑΤΑ (TUBULES)

Οι τέσσερις
εργασίες που
παρουσιάστη-
καν σε ημερίδα
με τίτλο:
«Η σημασία των
Λιποσωμάτων
στην Φαρμακο-
χημεία», που
διοργάνωσε με
επιτυχία το Τμή-
μα Φαρμακοχη-
μείας, στην αί-
θουσα διαλέξε-
ων της ΕΕΧ, στις
6/5.96

Γεώργιος Νούνεσης,
Ινστιτούτο
Ραδιοϊσοτόπων -
Ραδιοδιαγνωστικών
Προϊόντων
Ε.Κ.Ε.Φ.Ε.
«ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ»
153 10 Αγία Παρασκευή

Περίληψη

Κυλινδρικά λιποσώματα που βασίζονται στην αυτοοργάνωση φωσφολιπιδικών μορίων, παρέχουν δυνατότητες για την ανάπτυξη νέων τεχνολογικών εφαρμογών στους τομείς της βιοτεχνολογίας, και της φαρμακοποιίας, καθώς επίσης και στον τομέα των οπτικοηλεκτρικών εφαρμογών. Στην παρούσα εργασία παρουσιάζονται μελέτες των φυσικοχημικών ιδιοτήτων των κυλινδρικών λιποσωμάτων (Tubules) που έγιναν με στόχο την έρευνα των φυσικών μηχανισμών που διέπουν τη σχέση των μικροσκοπικών μοριακών ιδιοτήτων με την τελική υπερμοριακή αρχιτεκτονική των λιποσωμάτων. Οι υψηλής διακριτικής ικανότητας πειραματικές τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν είναι η μαγνητική διπλοθλαστικότητα και η μικροθερμιδομετρία διαφορικής σάρρωσης.

Τα αμφιφιλικά λιπιδικά μόρια, σε υδατικά διαλύματα, αυτοοργανώνονται σε διάφορες μορφολογίες όπως διπλοστοιβαδικές μεμβράνες και σφαιρικά λιποσώματα, έτσι ώστε να αποφεύγεται η επαφή των λιπόφιλων αλειφατικών αλυσίδων των μορίων με το υδάτινο περιβάλλον. Το 1984 ο Yager [1] και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι μερικά φωσφολιπιδικά μόρια ιδιαίτερα εκείνα που διαθέτουν δύο ακετυλενικούς δεσμούς, αυτοοργανώνονται σε εξαιρετικά ενδιαφέρουσες υπερμοριακές μικροδομές που τις ονόμασαν Tubules. Τα Tubules δημιουργούνται από την ελικοειδή περιτύλιξη φωσφολιπιδικών διπλοστοιβαδών. Αποτελούνται μόνο από τον εξωτερικό φλοιό, έχουν ανοικτά άκρα και βεβαίως κούλο εσωτερικό που περιέχει το διαλύτη που χρησιμοποιήθηκε για την παρασκευή τους. Το μήκος κυμαίνεται μεταξύ 5 και 100 μm και η εσωτερική τους διάμετρος είναι περίπου 0,5 μm. Τα φωσφολιπιδικά τοιχώματα απαρτίζονται από διπλοστοιβάδες ο αριθμός των οποίων μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ του 1 και του 100 ενώ το πάχος των διπλοστοιβαδών είναι περίπου 6 nm.

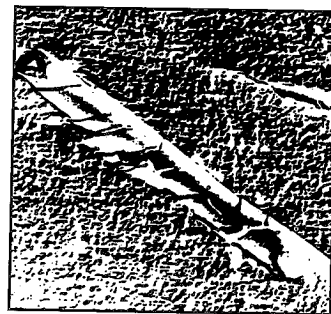
Πρέπει να σημειωθεί ότι εκτός των συνθετικών Tubules, παρόμοιες κυλινδρικές μικροδομές έχουν παρατηρηθεί και σε βιολογικούς οργανισμούς, συγκεκριμένα στη χολή και τον εγκέφαλο [2].

Αμέσως μετά την ανακάλυψη των συνθετικών Tubules, προτάθηκε μια πλατειά γκάμα από πιθανές τεχνολογικές τους εφαρμογές [3]. Ο συνδυασμός του ισχυρά ανισοτροπικού κυλινδρικού σχήματος, με το μικροσκοπικό μέγεθος, και την ευκολία επιμετάλλωσης τους με μέταλλα όπως Pd, Ni, Cu, Ag και Au, τα καθιστά άριστα υλικά για την ανάπτυξη ηλεκτροοπτικών εφαρμογών (ηλεκτροοπτικοί μικροδιακόπτες). Όπως και οι σφαιρικοί τους συγγενείς, τα συνήθη λιποσώματα (vesicles), τα Tubules χρησιμοποιούνται από τη φαρμακοβιομηχανία ως πιθανοί φορείς φαρμάκων ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Το κυλινδρικό τους σχήμα, και τα ανοικτά τους άκρα τα κάνουν να υπερτερούν ως προς τα συνήθη σφαιρικά λιποσώματα σε θέματα προσδέσεων DNA και ιών με στόχο τη δημιουργία φορέων για γονιδιακή θεραπεία.

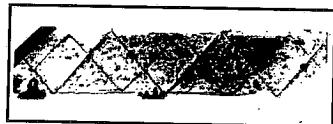
Παρ' όλη την ευρύτητα των εφαρμογών που τα λιπιδικά υπερμοριακά μικροσυστήματα υπόσχονται, οι μηχανισμοί της μοριακής αυτοοργάνωσης που διέπουν το σχηματισμό τους παραμένουν άγνωστοι. Μεγάλη ερευνητική προσπάθεια των τελευταίων χρόνων κατευθύνεται ακριβώς στην κατανόηση των μηχανισμών αυτών. Συγκεκριμένα, ερευνάται η σχέση μεταξύ των μικροσκοπικών χαρακτηριστικών και ιδιοτήτων των λιπιδικών μορίων με την τελική υπερμοριακή αρχιτεκτονική του συστήματος. Η πλήρης κατανόηση της σχέσης αυτής θα ανοίξει το δρόμο για τη σωστή επιλογή και το σχεδιασμό λιπιδικών μορίων σύμφωνα με τις εκάστοτε απαιτήσεις της τεχνολογικής εφαρμογής. Όσον αφορά τα Tubules, έχουν πρόσφατα επιτευχθεί σημαντικές θεωρητικές και πειραματικές πρόοδοι.

Από τη θεωρητική σκοπιά, είναι πια ευρύτατα αποδεκτό, ότι ο σχηματισμός των Tubules εί-

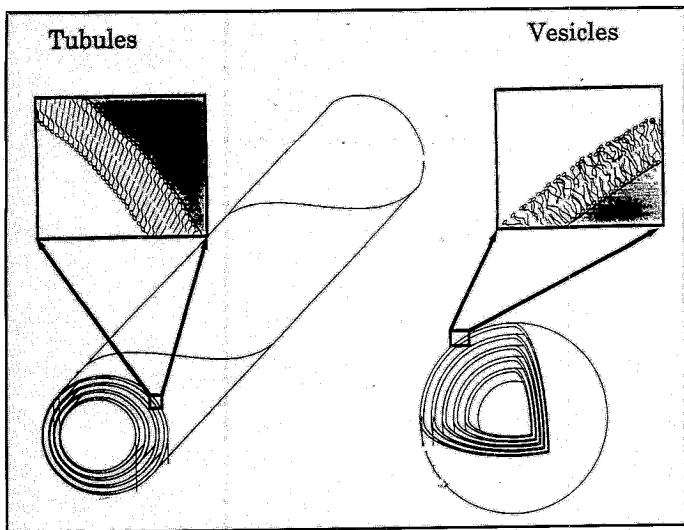
ναι συνέπεια μιας εσωτερικής δύναμης που τείνει να κάμψει τις φωσφολιπιδικές διπλοστοιβάδες εκτός του επιπέδου τους [4]. Η δύναμη αυτή είναι συνέπεια του χειρόμορφου χαρακτήρα των μορίων και της ταυτόχρονης εμφάνισης διαδιάστατης μοριακής τάξης στις διπλοστοιβάδες. Τα θεωρητικά μοντέλα για το σχηματισμό των Tubules που έχουν μέχρι σήμερα αναπτυχθεί, αναφέρονται σε Tubules των οποίων ο εξωτερικός φλοιός αποτελείται από μία μοναδική διπλοστοιβάδα. Εντούτοις, όλες οι πειραματικές φυσικοχημικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σε πολυστοιβαδικά Tubules. Για την παρούσα μελέτη κατέστη δυνατό να παρασκευασθούν μονοστοιβαδικά Tubules και να χαρακτηρισθούν φυσικοχημικά με χρήση τεχνικών μαγνητικής διπλοθλαστικότητας σε πολύ υψηλά μαγνητικά πεδία και μικροθερμιδομετρίας υψηλής διακριτικής ικανότητας. Κατέστη ακόμη δυνατή η σύγκριση των ιδιοτήτων των μονοστοιβαδικών και πολυστοιβαδικών Tubules η οποία αποκάλυψε σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο συστημάτων. Οι διαφορές αυτές, όπως αποκαλύπτουν τα πειραματικά δεδομένα, οφείλονται στην ανάπτυξη διαφορετικής μοριακής τάξης στις διπλοστοιβάδες.



Εικόνα 1α. Freeze Fracture Microscopy εικόνα φωσφολιπιδικού Tubule.



Εικόνα 1β. Transmission Electron Microscopy εικόνα ενός αποξηραμένου φωσφολιπιδικού Tubule, επικαλυμμένου με Pd/Ni. Είναι εμφανής η ελικοειδής περιτύλιξη της λιπιδικής μεμβράνης.



Εικόνα 2 Σχηματική αναπαράσταση των λιπιδικών μορίων στην κυλινδρική (Tubule) και σφαιρική (Vesicle) λιπιδωμιακή μορφολογία.

Τα μόρια του χειρόμορφου διακετυλενικού φωσφολιπιδίου 1,2-bis (tricoso-10,12-disynol)-sn-glycero-3-phosphocholine, (DC8,9PC) σε διαλύματα νερού ή νερού/αλκοόλης, και σε θερμοκρασίες χαμηλότερες της θερμοκρασίας τήξης T_m των αλκυφατικών αλυσίδων, αυτοοργανώνονται σε Tubules. Στη θερμοκρασία T_m , οι αλκυφατικές αλυσίδες τήκονται (μετάβαση all trans σε cis) και τα Tubules μεταμορφώνονται σε κλειστές σφαιρικές λιπιδωμιακές μορφολογίες (vesicles). Οι Caffrey et al. [5] μελέτησαν πολυστοιβαδικά Tubules του σε διάλυμα νερού. Οι κρυσταλλογραφικές τους μετρήσεις έδειξαν ότι στην κυλινδρική μορφολογία, οι «παγωμένες» αλκυφατικές αλυσίδες, οργανώνονται στη φάση L_c' . Η φάση L_c' , μεταξύ όλων των λιπιδικών φάσεων, χαρακτηρίζεται από μέγιστο βαθμό μοριακής τάξης. Τα κύρια χαρακτηριστικά της φάσης αυτής είναι η παρουσία κρυσταλλικού υποπλέγματος των αλκυφατικών αλυσίδων το οποίο είναι συμβατό με το κύριο μοριακό κρυσταλλικό πλέγμα. Οι αλκυφατικές αλυσίδες είναι κεκλιμένες ως προς το επίπεδο των στοιβάδων και συμμετέχουν σε εξαγωνικό (distorted hexagonal) κρυσταλλικό υπόπλεγμα [6]. Παρ' όλο που δεν υπάρχουν πλεγματικές συσχετίσεις μεταξύ διαδοχικών στοιβάδων, η L_c' φάση έχει έντονες κρυσταλλικές ιδιότητες. Σε θερμοκρασίες υψηλότερες από τη θερμοκρασία T_m , σχηματίζονται σφαιρικά πολυστοιβαδικά λιπιδωμιακά. Η μοριακή τάξη

των λιπιδικών στοιβάδων χαρακτηρίζεται ως L_a και προσομοιάζει αυτή των σηκτικών υγρών κρυστάλλων: Μοριακή διάταξη σε επίπεδα, απουσία οποιασδήποτε τάξης εντός των επιπέδων. Οι αλκυφατικές αλυσίδες βρίσκονται σε κατάσταση cis και είναι κατά μέσον όρο κάθετες προς τα επίπεδα των διπλοστοιβάδων.

Οι Thomas et al. [7] μελέτησαν πολυστοιβαδικά Tubules του λιπιδίου (DC8, 9PC) που παρασκευάστηκαν σε διαλύματα νερού/αιθανόλης. Χρησιμοποίησαν την τεχνική της σκέδασης ακτίνων-X σε πηγή σύγχροτρον και ανακάλυψαν ότι στην σφαιρική λιπιδωμιακή μορφολογία η φάση των λιπιδικών διπλοστοιβάδων είναι η L_a ενώ, στην κυλινδρική μορφολογία η φάση είναι η L_b' . Η φάση L_b' χαρακτηρίζεται από εξαγωνικό πλέγμα με κεκλιμένες αλκυφατικές αλυσίδες. Υπάρχουν τρεις διαφορετικές λιπιδικές φάσεις L_b' [8], που διακρίνονται μεταξύ τους ανάλογα με την κατεύθυνση της μοριακής κλίσης ως προς τα γειτονικά μόρια. Αν η κλίση είναι προς την αμέσως γειτονική αλυσίδα η φάση ονομάζεται L_b' αν είναι προς την επόμενη γειτονική ονομάζεται L_b'' και τέλος αν είναι μεταξύ των δύο ονομάζεται L_b' . Στο πείραμα των Tubules οι κρυσταλλογραφικές μελέτες δεν απεκάλυψαν ποιά από τις τρεις αυτές φάσεις χαρακτηρίζει τις διπλοστοιβάδες. Επίσης είναι ακόμη άγνωστο εάν εντός του επιπέδου των διπλοστοιβάδων, η εμβέλεια των μοριακών συσχετίσεων ως προς τη θέση ει-

να μεγάλη (quasi-long range) η μικρή (short range). Στην πρώτη περίπτωση οι διπλοστοιβάδες θα χαρακτηρίζονται ως διαστάτοι κρύσταλλοι, ενώ στην δεύτερη ως εξατικό σύστημα.

Τα μόρια του (DC8, 9PC) σε διαλύματα μεθανόλης/νερού και συγκεντρώσεις μικρότερες των 2mg/ml λιπιδίου σε διάλυμα 85/15 κατ' όγκο, αυτοοργανώνονται σε μονοστοιβαδικά Tubules [9]. Τα μονοστοιβαδικά Tubules είναι εξαιρετικά σημαντικά. Πρώτον, βρίσκονται σε πλήρη αντιστοιχία με τα θεωρητικά μοντέλλα, και δεύτερο αποτελούν μοναδικό φυσικό σύστημα που προσεγγίζει τις δύο διαστάσεις και παρουσιάζει γι' αυτό εξαιρετικό ενδιαφέρον για τη μελέτη κρίσιμων φαινομένων και του τοπολογικού μετασχηματισμού κύλινδρος - σφαίρα. Εφ' όσον κρυσταλλογραφικές μελέτες τόσο αραιών διαλυμάτων είναι αδύνατες, γι' αυτό το σύστημα, σχεδιάστηκε μια σειρά πειραμάτων μαγνητικής διπλοθλαστικότητας και θερμοδομετρίας, για να διερευνηθούν αντίστοιχα οι μορφολογικοί μετασχηματισμοί και οι μεταβάσεις φάσης στις διπλοστοιβάδες.

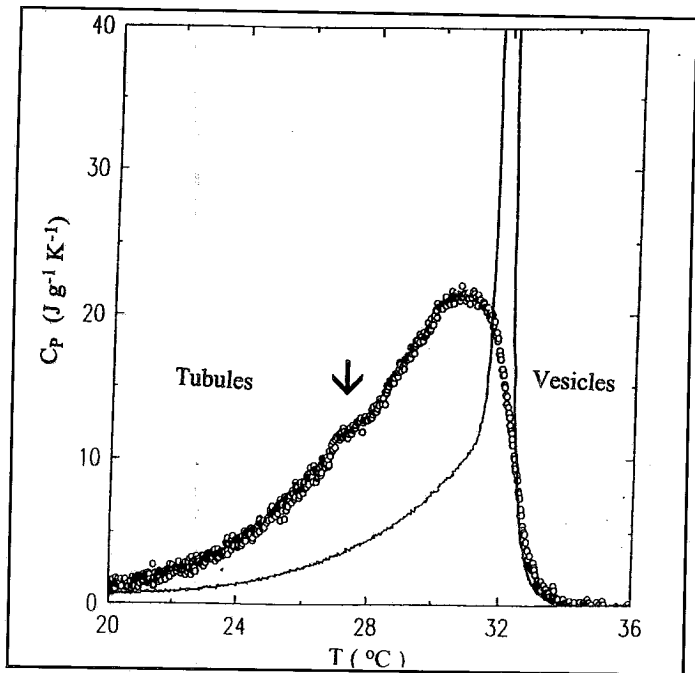
Τα δείγματα παρασκευάστηκαν διαλύοντας το λιπίδιο DC8, 9PC σε μεθανόλη στους 65°C. Ακολούθως προστέθηκε νερό στην ίδια θερμοκρασία και στη συνέχεια το σύστημα εψύχθη σε θερμοκρασία δωματίου. Η τεχνική αυτή έχει σχεδόν 100% απόδοση στην παρασκευή Tubules. Επιπροσθέτως, τα Tubules που παρασκευάζονται με τον τρόπο αυτό έχουν εξαιρετικά ομοιόμορφες διαστάσεις, (μήκος 60μm, εσωτερική διάμετρο 0.5μm και πάχος λιπιδικής διπλοστοιβάδας 6nm). Για λιπιδικές συγκεντρώσεις κάτω από 2 mg/ml, όλα τα Tubules που παρασκευάζονται είναι μονοστοιβαδικά ενώ για συγκεντρώσεις 4mg /ml και άνω, τα Tubules διαθέτουν από 3 έως 5 διπλοστοιβάδες.

Τα πειράματα μαγνητικής διπλοθλαστικότητας σε πολύ υψηλό μαγνητικό πεδίο έγιναν στο Francis Bitter National Magnet Laboratory, Massachusetts Institute of Technology, U.S.A. Τα δείγματα εσωκλείστηκαν σε σφραγιζόμενες κυψελίδες που τοποθετήθηκαν σε ειδικά διαμορφωμένο χώρο στο κέντρο ενός ηλεκτρομαγνήτη Bitter, σε

συνεχές μαγνητικό πεδίο εντάσεως 17.5 Tesla. Παρ' όλο που τα μόρια του (DC8, 9PC) χαρακτηρίζονται από ασθενή διαμαγνητική ανισοτροπία, το συλλογικό αποτέλεσμα για το υπερμοριακό σύστημα, είναι η απόλυτη ευθυγράμμιση των Tubules σε πεδία της τάξης των 10 Tesla, με τους μεγάλους του άξονες παράλληλους με τη διεύθυνση του πεδίου.

Προηγούμενες μελέτες της μαγνητικής διπλοθλαστικότητας [10], έδειξαν ότι η συμπεριφορά των Tubules σε μαγνητικά πεδία, μπορεί να προσομοιωθεί με αυτή των σκληρών ράβδων, η μαγνητική ευθυγράμμιση των οποίων δίνει τη δυνατότητα για μέτρηση της μέγιστης επιφερόμενης ανισοτροπίας του δείκτου διάθλασης του συστήματος, Δn_{max} . Η ποσότητα αυτή είναι ανάλογη της ανισοτροπίας της οπτικής πολωτικότητας $\Delta\alpha$ των Tubules, η οποία εξαρτάται από την ανισοτροπία του σχηματός τους και όχι από την επιμέρους οπτική ανισοτροπία των λιπιδικών μορίων. Έχει ήδη αποδειχθεί, ότι από την ανάλυση των πειραματικών δεδομένων Δn vs H , είναι δυνατόν να υπολογισθεί η μαγνητική επιδεκτικότητα $\Delta\chi$. Η τιμή της $\Delta\chi$ εξαρτάται άμεσα από τις μοριακές ιδιότητες και συνεπώς τη μοριακή τάξη που επικρατεί στα τοιχώματα των Tubules.

Θα παρουσιαστούν πρώτα τα αποτελέσματα των θερμικών μελετών των μονοστοιβαδικών Tubules. Η πειραματική τεχνική που χρησιμοποιήθηκε είναι αυτή της μικροθερμοδομετρίας διαφορικής σάρρωσης DSC. Τα θερμικά δεδομένα είναι ευαίσθητα στις θερμικές διακυμάνσεις της παραμέτρου τάξης εντός των λιπιδικών διπλοστοιβάδων. Στην εικόνα 3 παρουσιάζεται η θερμοχωρητικότητα ΔC_p για αργή (0.5 K/hour) ψύξη ενός δείγματος πολυστοιβαδικών και ενός δείγματος μονοστοιβαδικών Tubules. Από τα δεδομένα ΔC_p , έχει αφαιρεθεί η συνεισφορά στη θερμοχωρητικότητα του περιβάλλοντος (background). Οπως φαίνεται από την εικόνα 3, τα δεδομένα για τα μονοστοιβαδικά Tubules χαρακτηρίζονται από μια θερμική ανωμαλία που κορυφώνεται στη θερμοκρασία T_m . Η ανωμαλία αυτή είναι πεπλατυσμένη στην περιοχή γύρω από την T_m



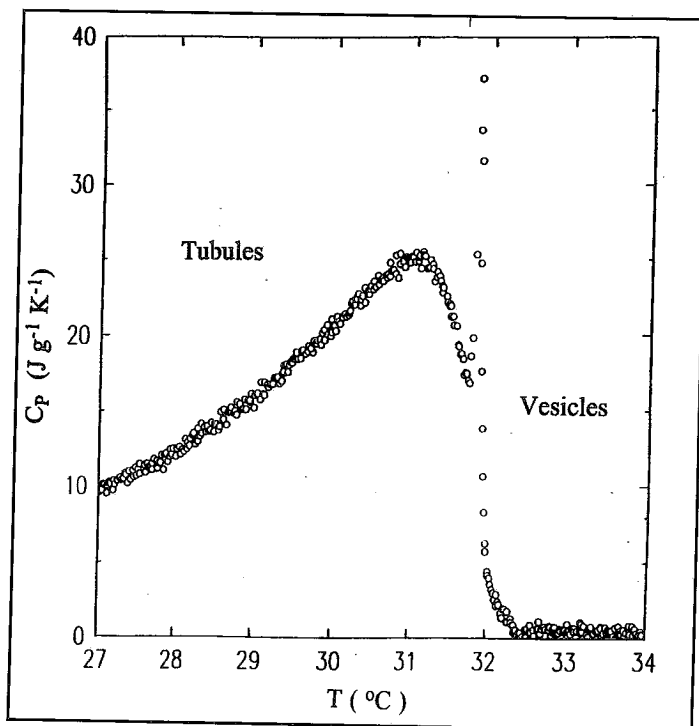
Εικόνα 3. Θερμοκρασιακή εξάρτηση της θερμοχωρητικότητας ΔC_p στην περιοχή της θερμοκρασίας T_m για μονοστοιβαδικά (κύκλοι) και πολυστοιβαδικά (γραμμή) Tubules. Το βέλος δείχνει μια ασθενή, αντιστρέψιμη θερμική ανωμαλία, που συνδέεται με δευτερεύουσα μετάβαση φάσης.

και υποδεικνύει την παρουσία θερμικών διακυμάνσεων ακόμη και δέκα βαθμούς κάτω της T_m . Το σετ αυτό των θερμικών δεδομένων δεν είναι δυνατόν να αναλυθεί μέσω κάποιας συνήθους για την περιγραφή κρίσιμων φαινομένων, εκθετικής συνάρτησης.

Εφ' όσον η καθαρότητα όλων των δειγμάτων είναι ελεγχόμενη και επιβεβαιωμένη, το πεπλάτωμα της θερμικής ανωμαλίας της ΔC_p δεν μπορεί να αποδοθεί στην ύπαρξη προσμίξεων. Τόσο το ύψος όσο και το εύρος της θερμικής κορυφής είναι ανεξάρτητα του ρυθμού θέρμανσης ή ψύξης των δειγμάτων, αποκλείοντας έτσι το ενδεχόμενο ότι αργή μοριακή κινητική είναι πιθανώς υπεύθυνη για την παρατηρούμενη θερμική συμπεριφορά. Το ασύμμετρο σχήμα της καμπύλης ΔC_p ομοιάζει, αν και είναι κατά πολύ ευρύτερο, με το αντίστοιχο για τη σημαντική -I-σημητική-A μετάβαση φάσης των υγρών κρυστάλλων [11], (δηλαδή ασθενώς πρώτου βαθμού μετάβαση φάσης).

Σε αντίθεση η καμπύλη ΔC_p vs T για το δείγμα των μονοστοιβαδικών Tubules είναι «αιχμηρή» με μέγιστη τιμή για $T = 31.93^\circ\text{C}$ που ισούται με $\Delta C_{p\text{max}} = 345\text{J/Kg}$, και βρίσκεται εκτός της κλίμακας που παρουσιάζεται στην εικόνα 3. Η

μορφή της καμπύλης αυτής είναι σύμφωνη με αντίστοιχες που έχουν παρατηρηθεί και για άλλα συστήματα πολυστοιβαδικών Tubules και είναι ασυνεχής, πρώτης τάξης [12]. Το βέλος στην εικόνα 3 υποδεικνύει μία ασθενή, όμως πλήρως αντιστρέψιμη και επαναλήψιμη θερμική



Εικόνα 4. Θερμοκρασιακή εξάρτηση της θερμοχωρητικότητας ΔC_p στην περιοχή της θερμοκρασίας T_m για δείγμα που περιέχει μονοστοιβαδικά και πολυστοιβαδικά Tubules σε αναλογία 95%-5%. Είναι χαρακτηριστική η ταυτόχρονη εμφάνιση δύο θερμικών ανωμαλιών.

ανωμαλία στους $26,6^\circ\text{C}$, η οποία σχετίζεται είτε με τη μετάβαση στην $P\beta'$ ή «κυμματιστή φάση» (ripple phase) [13], ή με μετάβαση μεταξύ δύο φάσεων $L\beta'$ με διαφορετική μοριακή κλίση ως προς την κατεύθυνση γειτονικών δεσμών (orientational bonds), όπως έχει προαναφερθεί.

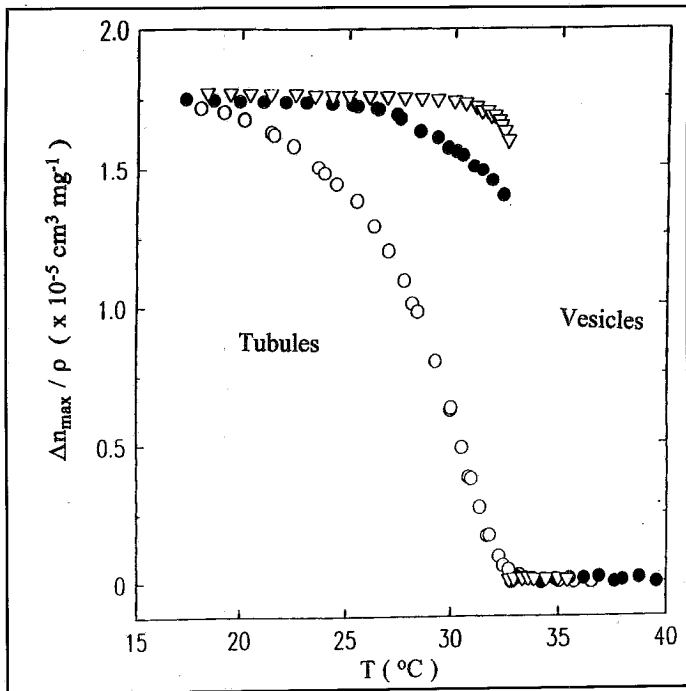
Στην εικόνα 4 παρουσιάζονται δεδομένα για ένα δείγμα που περιέχει μονοστοιβαδικά (95%) και πολυστοιβαδικά (5%) Tubules. Υπάρχει μία πεπλατυσμένη κορυφή στους 31.1°C και μία «αιχμηρή» στους 32.0°C . Η πρώτη θερμική ανωμαλία περιγράφει την τήξη των αλειφατικών αλυσίδων στα μονοστοιβαδικά Tubules. Η δεύτερη «αιχμηρή» ανωμαλία περιγράφει αντίστοιχα την τήξη στα πολυστοιβαδικά Tubules. Αυτό μπορεί εύκολα να αποδειχθεί υπολογίζοντας την ολική ενθαλπία ΔH των θερμικών κορυφών. $\Delta H = 10.3\text{J/g}$ για την αιχμηρή κορυφή, το οποίο ισούται με το 8% της συνολικής $\Delta H = 126.0\text{J/g}$. Το αποτέλεσμα αυτό είναι βεβαίως σύμφωνο με την αρχική σύνθεση του μείγματος των Tubules (95%-5%), εντός των ορίων σφάλματος των πειραματικών τεχνικών.

Τα δεδομένα του πειράματος μαγνητικής διαθλαστικότητας

για δύο δείγματα μονοστοιβαδικών και ενός δείγματος πολυστοιβαδικών Tubules παρουσιάζονται στην εικόνα 5 όπου φαίνεται και η καμπύλη της θερμικής εξάρτησης της ειδικής διπλοθλαστικότητας $\Delta n_{\text{max}/\rho}$, όπου ρ είναι η λιπιδική συγκέντρωση στο διάλυμα. Τα δεδομένα συνελέχθησαν καθώς τα δείγματα θερμαίνονταν προς τη θερμοκρασία T_m . Οι τιμές της $\Delta n_{\text{max}/\rho}$ για τα μονοστοιβαδικά Tubules φθίνουν κατά τρόπο συνεχή και μηδενίζονται στη θερμοκρασία T_m . Στην περίπτωση των πολυστοιβαδικών Tubules, οι τιμές της $\Delta n_{\text{max}/\rho}$ διατηρούνται σταθερές για περίπου οκτώ βαθμούς και μηδενίζονται κατά τρόπο ασυνεχή στη θερμοκρασία T_m . Για θερμοκρασίες υψηλότερες της T_m η $\Delta n_{\text{max}/\rho}$ είναι μηδέν εφόσον και τα τρία δείγματα βρίσκονται στη σφαιρική λιποσωμιακή μορφολογία και είναι επομένως οπτικά ισότροπικά, δίχως να εμφανίζουν κάποια μετρήσιμη μαγνητική απόκλιση.

Οι εμφανείς διαφορές μεταξύ των δύο συστημάτων, δηλαδή η ευκαμψία των μονοστοιβαδικών Tubules, και η συνεχής μετάβαση φάσης που παρατηρείται κατά την τήξη των μονοστοιβαδικών Tubules, συνοδευόμενη από σημαντικά προ της μετάβασης (pretransitional) χαρακτηριστικά, η ακαμψία των πολυστοιβαδικών Tubules και η ασυνεχής μετάβαση φάσης που παρουσιάζουν στη θερμοκρασία T_m , υποδηλώνουν ότι στην περίπτωση των μονοστοιβαδικών Tubules, η μετάβαση φάσης από εξακτικό σύστημα σε υγρό, 5x. Η ανωμαλία αυτή είναι σύμφωνη με την ασθενή θερμική ανωμαλία που παρατηρήθηκε στα δεδομένα ΔC_p . Εφ' όσον τα $\Delta n_{\text{max}/\rho}$ δεδομένα είναι ευαίσθητα ως προς τη μοριακή τάξη που επικρατεί στα τοιχώματα των Tubules, επιβεβαιώνεται η υπόθεση που αναφέρθηκε και σε προηγούμενη παράγραφο, ότι δηλαδή η παρατηρούμενη ανωμαλία πρέπει να συσχετισθεί με τη μετάβαση φάσης είτε μεταξύ δύο $L\beta'$ φάσεων ή μεταξύ της $L\beta'$ και της $P\beta'$ (ripple) φάσης.

Τόσο οι μαγνητοοπτικές, όσο και οι θερμικές μετρήσεις που παρουσιάστηκαν σ' αυτή την εργασία υποστηρίζουν τα ίδια συμπεράσματα. Υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των

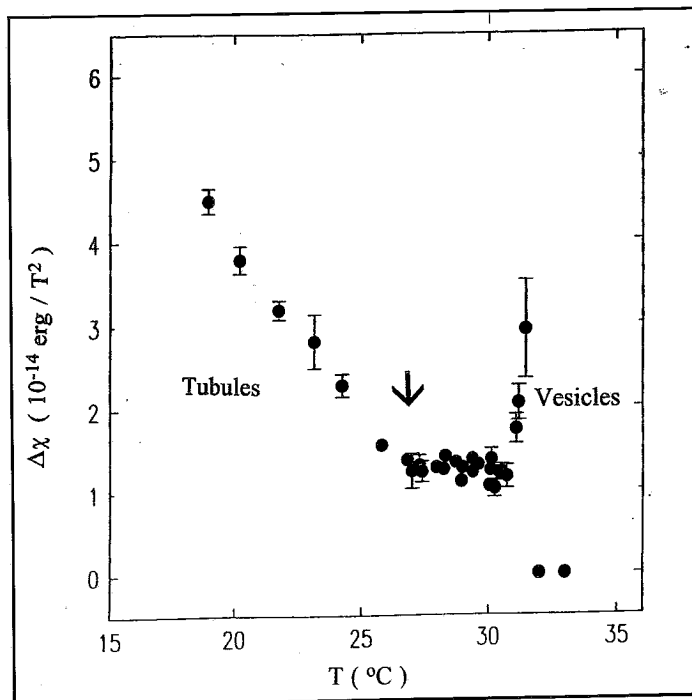


Εικόνα 5. Θερμοκρασιακή εξάρτηση της ειδικής μαγνητικής διπολαθλαστικότητας $\Delta\chi_{\max} / \rho$ για δύο δείγματα πολυστοιβαδικών (τρίγωνο, μαύρος κύκλος) και ενός μονοστοιβαδικού (λευκός κύκλος) Tubules. Φαίνεται η χαρακτηριστική ασυνεχής συμπεριφορά των πολυστοιβαδικών Tubules στην περιοχή της θερμοκρασίας T_m .

μονοστοιβαδικών και πολυστοιβαδικών Tubules και ορισμένες απ' αυτές εκδηλώνονται κατά τη διάρκεια της τήξης των λιπιδικών διπλοστοιβαδίων. Και οι δύο τεχνικές δείχνουν καθαρά ότι η τήξη των πολυστοιβαδικών Tubules είναι μια ασυνεχής, πρώτης τάξης μετάβαση φάσης σύμφωνη με την αναμενόμενη συμπεριφορά τριδοιάστατων κρυσταλλικών φάσεων.

Απ' την άλλη πλευρά, τα μονοστοιβαδικά Tubules εμφανίζουν μία σχεδόν συνεχή τήξη με ασθενή μόνο χαρακτηριστικά πρώτης τάξης μετάβασης φάσης. Αυτό υποδηλώνει ότι η μοριακή τάξη στη μοναδική διπλοστοιβάδα των Tubules δεν μπορεί να είναι κρυσταλλική και θα πρέπει επομένως να είναι εξαπτική. Η αλλαγή φάσης από κρυσταλλική σε εξαπτική συναρτήσε του πάχους του εξωτερικού φλοιού των Tubules είναι σε απόλυτη συμφωνία με τις θεωρητικές προβλέψεις για την τήξη σε δύο διαστάσεις, ότι δηλαδή η κρυσταλλική μοριακή τάξη ενός συστήματος εξαφανίζεται σταδιακά καθώς το πάχος του συστήματος μικραίνει έτσι ώστε ο φυσικός χώρος του συστήματος να προσεγγίζει όλο και περισσότερο τις δύο διαστάσεις.

Τα πολυστοιβαδικά Tubules χαρακτηρίζονται είτε από την L_c' ή την $L\beta'$ λιπιδική φάση. Και οι δύο αυτές φάσεις έχουν ισχυρά κρυσταλλικές ιδιότητες. Μία πλήρης δομική περιγραφή των φάσεων αυτών στα Tubules παραμένει ανέφικτη, και ελάχιστα γνωρίζουμε όσον αφορά



Εικόνα 6. Θερμοκρασιακή εξάρτηση της μαγνητικής επιδεκτικότητας $\Delta\chi$ μονοστοιβαδικών Tubules. Το βέλος υποδεικνύει δευτερεύουσα μετάβαση φάσης όπως και τα θερμικά δεδομένα (Εικόνα 3).

τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαδοχικών διπλοστοιβαδίων. Παραμένουν ακόμη αναπάντητα τα ερωτήματα που αφορούν τη μοριακή τάξη εντός των διπλοστοιβαδίων κατά πόσο δηλαδή η τάξη αυτή είναι εξαπτική με ισχυρές πλεγματικές μοριακές συσχετίσεις ή καθαρά μεγάλης εμβέλειας κρυσταλλική.

Τόσο η θερμική συμπεριφορά της θερμοχωρητικότητας των μονοστοιβαδικών Tubules, όσο και της μαγνητικής επιδεκτικότητας υποδεικνύουν για πρώτη φορά σε συστήματα Tubules, ότι σε θερμοκρασίες χαμηλότερες της T_m υπάρχει μια άλλη μετάβαση φάσης είτε μεταξύ δύο $L\beta'$, ή μεταξύ της $L\beta'$ και $P\beta'$ της φάσης. Η λιπιδική φάση $P\beta'$ (ripple phase) δεν έχει ποτέ αναγνωρισθεί σε κυλινδρικά υπερμοριακά συστήματα, παρ' όλο που η ύπαρξή της στα συστήματα αυτά έχει προβλεφθεί θεωρητικά.

Οι διαφορετικές φυσικοχημικές ιδιότητες μονοστοιβαδικών και πολυστοιβαδικών Tubules που τεκμηριώθηκαν με την παρούσα μελέτη, έχουν άμεσες συνέπειες και στις τεχνολογικές κατευθύνσεις που πρέπει να ακολουθηθούν για πιθανές εφαρμογές των συστημάτων αυτών.

Η ευκαμψία των μονοστοιβα-

δικών Tubules σε συνδυασμό με την έλλειψη κρυσταλλικότητας του φλοιού τους, τα καθιστά υποψήφια για βιοφαρμακευτικές εφαρμογές εφ' όσον θα είναι ικανότερα για προσδέσεις και αλληλεπιδράσεις με βιολογικά ενεργά μόρια. Τα κρυσταλλικά πολυστοιβαδικά Tubules μπορούν ευκολότερα να επιμεταλωθούν και είναι επομένως καλύτερα ηλεκτροοπτικά υλικά.

Οι μελέτες αυτές επιδοτήθηκαν από το National Science Foundation U.S.A., grant DMR-9111389.

REFERENCES

- Iano and N.A. Clark, Science 267, 1635 (1995).
- E. Sirota, G.S. Smith, C.R. Safinya, R.J. Plano and N.C. Clark, Science 242, 1406 (1988).
- B.R. Ratna, S. Baral - Tosch, B. Kahn, A.S. Rudolph and J.M. Schnur, Chem. Phys. Lipids 63, 47 (1992).
- S. Sprunt, G. Nounesis, J.D. Litster, B. Ratna and R. Shashidhar, Phys. Rev E 48, 328 (1993).
- T. Pitchford, C.C. Huang, J.D. Budai, S.C. Davey, R. Pindak and J.W. Goodby, Phys. Rev. A 34, 2422 (1986).
- A.S. Rudolph, P. Yager and P. Schoen, Mol. Cryst. Liq. Cryst. 106, 371 (1984).
- A.S. Rudolph, J.M. Calvert, P.E. Schoen, and J.M. Schnur, in Advances in Experimental Medicine and Biology, edited by B.P. Gaber, J.M. Schnur and D. Chapman, (Plenum Press, New York, 1989), Vol. 238, p. 305.
- J.M. Schnur, Science 262, 1669 (1992).
- J.V. Selinger and J.M. Schnur, Phys. Rev. Lett. 71, 4091 (1993).
- M. Caffrey, J. Hogan, and A.S. Rudolph, Biochemistry 30, 2134 (1991).
- V.A. Raghunathan and J. Katsaras, Phys. Rev. Lett. 74, 4456 (1995).
- B.N. Thomas, C.R. Safinya, R.J. P. M. Ayers Testoff and R. Shashidhar, Biochim. Biophys. Acta 1127, 186 (1992).
- C. - M. Chen, T.C. Lubensky and F.C. MacKintosh, Phys. Rev. E 51, 504 (1995).

ΛΙΠΟΣΩΜΑΤΑ: Γενικά χαρακτηριστικά και ο ρόλος τους στη χημική σταθερότητα ευπαθών φαρμάκων

Γιάννης Α. Λουκάς, Centre for Drug Delivery Research, School of Pharmacy, University of London

Εισαγωγή

Τα λιποσώματα είναι σφαιρίδια αποτελούμενα από μια κλειστή κυκλική στοιβάδα από λιπίδια, η οποία εγκλωβίζει μια ποσότητα υδατικού διαλύματος. Τα λιποσώματα σχηματίζονται αυθόρμητα όταν λιπίδια ή άλλα αμφίφιλα μόρια εναιωρούνται σε υδατικό μέσο, προκαλώντας έτσι το σχηματισμό ενός πληθυσμού λιποσωμάτων που έχουν μέγεθος από μερικά νανόμετρα μέχρι και μερικά μικρά σε διαμέτρο. Τα λιποσώματα έχουν την ιδιότητα να εγκλωβίζουν ουσίες τόσο στην υδατική τους φάση όσο και στη λιπιδική διπλοστοιβάδα τους.

Τα λιπίδια είναι αμφίφιλα μόρια, μια ειδική τάξη επιφανειοδραστικών μορίων, που αποτελούνται από μια υδρόφιλη (υδατοδιαλυτή) και μια υδρόφοβη (λιποδιαλυτή) ομάδα στο ίδιο μόριο. Ένα μόριο, που χρησιμοποιείται ευρέως για το σχηματισμό λιποσωμάτων, είναι η φωσφατιδυλοχολίνη (Σχήμα 1), η οποία έχει δύο υδρογονανθρακικές αλυσίδες, που ενώνονται σε μια υδρόφιλη ομάδα, που συχνά ονομάζεται και πολική κεφαλή. Τα λιπίδια δεν διαλύονται στο νερό, αλλά σχηματίζουν κολλώδη συστήματα, όταν διασπείρονται σε αυτό.

Εξαιτίας της δυσδιαλυτότητας

των μορίων αυτών, η δομή των λιποσωμάτων έχει άμεση σχέση με τη διάταξη των λιπιδίων: το υδρόφιλο τμήμα των λιπιδίων τείνει να βρίσκεται σε επαφή με το νερό, ενώ οι υδρόφοβες υδρογονανθρακικές αλυσίδες προτιμούν να «κρύβονται» από το νερό στο εσωτερικό των δομών αυτών. Μια από τις πιο συχνά εμφανιζόμενες δομές είναι αυτή της λιπιδικής διπλοστοιβάδας. Στην εξωτερική επιφάνεια των δύο πλευρών της διπλοστοιβάδας βρίσκονται οι πολικές κεφαλές οι οποίες προστατεύουν από το νερό τις μη πολικές αλυσίδες που είναι στραμμένες προς το εσωτερικό των στοιβάδων.

Τα λιποσώματα μπορεί να είναι μεγάλα ή μικρά και μπορεί να αποτελούνται από μια ή και εκατοντάδες ομόκεντρες διπλοστοιβάδες. Με βάση το μέγεθος και τον αριθμό των στοιβάδων, ξεχωρίζουμε τα μεγάλα πολύστοιβα σφαιρίδια (Multilamellar Vesicles ή MLV) και τα μεγάλα και μικρά μονόστοιβα σφαιρίδια (Large Unilamellar Vesicles ή LUV και τα Small Unilamellar Vesicles ή SUV, αντίστοιχα).

Η δομή των κλειστών διπλοστοιβάδων παρουσιάζει ομοιότητες με ορισμένες κύριες λειτουργίες των βιολογικών μεμβρανών, όπως το ότι προσδιορίζουν το σχήμα και το μέγε-

θος των κυττάρων ή μικροοργανισμών, αποτελούν ένα φραγμό εισόδου/εξόδου ουσιών στο κύτταρο και προσφέρουν ένα πλέγμα στήριξης δύο διαστάσεων, στο οποίο βρίσκονται ενσωματωμένες και δρουν διάφορες πρωτεΐνες.

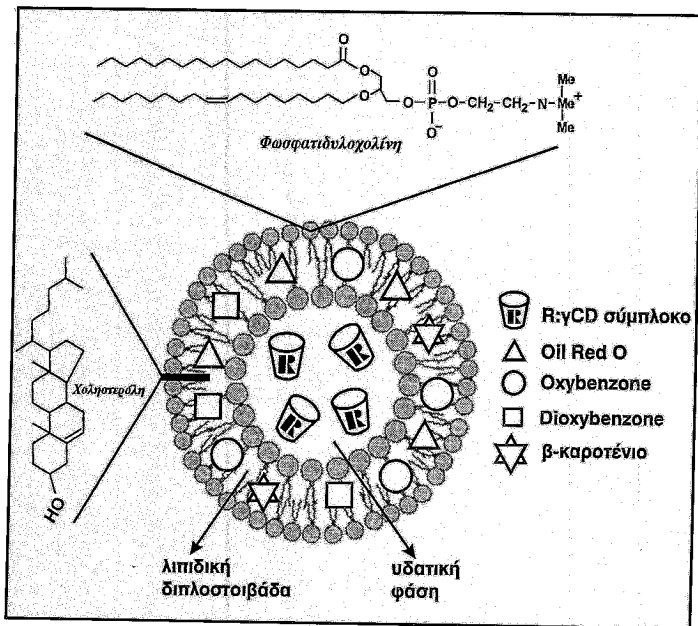
Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι τα λιποσώματα μπορούν να εγκλωβίσουν πολικές και άπολες ουσίες και μπορούν να διέλθουν υδρόφobους φραγμούς ή να μεταφέρουν τις εγκλωβισμένες ουσίες σε ένα υδρόφοβο περιβάλλον ή διαμέσου άλλων μεμβρανών. Η ομοιότητα των λιποσωμάτων με τις φυσικές μεμβράνες μπορεί να αυξηθεί με κατάλληλες χημικές τροποποιήσεις της λιποσωματικής διπλοστοιβάδας και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε πεδία έρευνας, όπως στόχευση φαρμάκων και πρόκληση ανοσολογικών αντιδράσεων, τόσο in vitro όσο και in vivo. Στις περιπτώσεις αυτές η δυνατότητα μίμησης της συμπεριφοράς των φυσιολογικών μεμβρανών και της αποικοδόμησης των λιποσωμάτων μέσω των ίδιων οδών, τα καθιστά πολύ ασφαλή και αποτελεσματικά μέσα σαν φορείς φαρμάκων για ιατρικές και φαρμακευτικές εφαρμογές.

Πρώτος ο Alec Bangham παρατήρησε τα λιποσώματα το 1965 στο μικροσκόπιο και αναγνώρισε τις μοναδικές ιδιότητές τους και τις πιθανές χρήσεις τους. Ανακάλυψε ότι μπορούν να εγκλωβίσουν μέρος του διαλύτη στο εσωτερικό τους, ότι είναι οσμωτικά δραστικά και ότι επιτρέπουν την είσοδο και έξοδο ορισμένων μορίων και ιόντων διαμέσου της μεμβράνης τους. Η αρχική δουλειά έδειξε επίσης ότι έπαιζε ρόλο και το φορτίο της επιφάνειάς τους, γεγονός το οποίο θα μπορούσε να έχει κάποιες μελλοντικές χρήσιμες εφαρμογές.

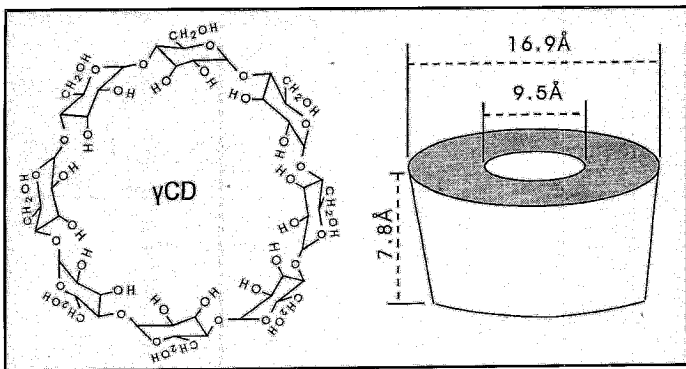
Από τότε που πρωτοανακαλύφθηκαν τα λιποσώματα, έχουν προταθεί και τελικά γίνει αποδεκτές, πολλές εφαρμογές τους που παρουσιάζονται σε περίπου 25.000 βιβλιογραφίες μέχρι σήμερα. Πιο συγκεκριμένα, έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στα καλλυντικά, σε εμβόλια (εμβόλιο της υπατιπιδας Β), αλλά και σε περιπτώσεις στόχευσης φαρμάκων σε συγκεκριμένα όργανα-στόχους μέσα στον οργανισμό. Τα λιποσώματα έχουν, επίσης, εφαρμογή στη χημική σταθερότητα φαρμάκων ευπαθών σε υδρόλυση επιβραδύνοντας εν μέρη την υδρολυτική αποικοδόμηση αυτών των μορίων(1). Είναι γνωστό επίσης ότι εκτός από την υδρόλυση φωτοευαί-

σθητα φάρμακα ή φάρμακα ευαίσθητα σε οξειδωση αποικοδομούνται κατά την έκθεσή τους στους αντίστοιχους παράγοντες με αποτέλεσμα να χάνουν μέρος ή όλη τη δραστηριότητά τους. Αυτό συχνά οδηγεί στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες οφείλονται κυρίως σε τοξικά προϊόντα αποικοδόμησης. Στην περίπτωση φαρμάκων που υφίστανται φωτοκαταλυόμενη αποικοδόμηση έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί σε μια προσπάθεια σταθεροποίησής τους ουσίες που λέγονται φίλτρα ακτινοβολίας (light absorbers or sunscreens). Αυτά είναι ουσίες που προστατεύουν τα φάρμακα από το φως είτε απορροφώντας μέρος ή και όλη την ακτινοβολία, προστίθενται δε στο ίδιο παρασκευάσμα, κυρίως διάλυμα ή κρέμα, με το φάρμακο. Οι ουσίες αυτές, ταξινομούνται ανάλογα με τη δράση τους σε χημικούς απορροφητές (chemical absorbers) και σε φυσικούς δεσμευτές (physical blockers) όπως είναι κυρίως τα οξειδια μετάλλων. Οι χημικοί απορροφητές είναι γενικά αρωματικές ενώσεις με καρβονυλομάδα στο μόριο τους και δρουν μετατρέποντας την υψηλής ενέργειας UV ακτινοβολία σε ενέργεια υψηλού μήκους κύματος και χαμηλής ενέργειας. Οι φυσικοί δεσμευτές έχουν την ικανότητα να αντανακλούν την ακτινοβολία με αποτέλεσμα να μην της επιτρέπουν να φτάσει στο μόριο. Τέτοιες ουσίες χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με αντιοξειδωτικά (όπως το β-καροτένιο), τα οποία δρουν επιβραδύνοντας τις αντιδράσεις που οφείλονται στο οξυγόνο, αλλά επίσης προλαμβάνοντας και τη δημιουργία ελευθέρων ριζών, αντιδράσεις οι οποίες συμβαίνουν συνήθως στα λιπίδια.

Ένα άλλος τρόπος προστασίας ευπαθών φαρμάκων είναι ο εγκλεισμός τους στην υδρόφοβη κοιλότητα των κυκλοδεξτρινών (2) (Σχήμα 2). Οι κυκλοδεξτρίνες αποτελούν μια ομάδα κυκλικών ολιγοσακχαριτών, με σχήμα περίπου κωνικό, και διαθέτουν μια υδρόφιλη εξωτερική επιφάνεια και μια υδρόφοβη κοιλότητα στο κέντρο. Η είσοδος φαρμάκων στην κοιλότητα των κυκλοδεξτρινών έχει σαν αποτέλεσμα την αλλαγή αρκετών από τις φυσικοχημικές ιδιότητες των φαρμάκων αυτών. Επιπλέον, το μόριο της κυκλοδεξτρίνης, στις περισσότερες περιπτώσεις, προστατεύει το μόριο του φαρμάκου, που έχει εγκλεισθεί στην κοιλότητά της, από την επίθεση διαφόρων ενεργών μορίων, όπως ιόντα υδρογόνου ή υδροξυλίου ή ακόμη και



Σχήμα 1. Σχηματική παράσταση του λιποσώματος πολλαπλών στοιβάδων (DRV), το οποίο περιέχει τα υδρόφοβα φίλτρα και το αντιοξειδωτικό, εγκλωβισμένα στις λιπιδικές μεμβράνες και το υδρόφιλο σύμπλοκο εγκλεισμού ριβοφλαβίνης; γ-κυκλοδεξτρίνη (R:γCD), εγκλωβισμένο στην υδατική φάση του λιποσώματος. Για απλούστερη του σχήματος το λιποσώμα εμφανίζεται με μία μόνο λιπιδική στοιβάδα και η χοληστερόλη εμφανίζεται σε μία μόνο θέση.



Σχήμα 2. Γεωμετρική παράσταση της γ-κυκλοδεξτρίνης (γCD) σε δύο και τρεις διαστάσεις

από το οξυγόνο της ατμόσφαιρας. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα αύξηση της σταθερότητας του εγκλεισμένου φαρμάκου.

Ωστόσο παρά το γεγονός ότι τέτοιες προσπάθειες έχουν σαν αποτέλεσμα μερική σταθεροποίηση του φαρμάκου, υπάρχει ανάγκη για νέα συστήματα που θα προσφέρουν ακόμη μεγαλύτερη σταθερότητα, ειδικά σε θεραπευτικές περιπτώσεις, στις οποίες υπάρχει κίνδυνος χορήγησης φαρμάκων σε ασταθείς μορφές.

Πρόσφατα προτείναμε ένα καινούριο λιποσωμικό σύστημα (3,4) το οποίο έχει σαν στόχο την προστασία ευπαθών και ευαίσθητων σε εξωτερικούς παράγοντες, φαρμάκων, αυξάνοντας τη σταθερότητά τους. Το προταθέν σύστημα συνδυάζει τα φάρμακα, είτε με την μορφή απλού φαρμάκου είτε μετά από συμπλοκοποίηση τους με κυκλοδεξτρίνες εγκλωβισμένα σε πολυστοιβά λιποσώματα (τα οποία ονομάζονται DRV, ονομασία που διευκρινίζεται στη συνέχεια) μαζί με φίλτρα και αντιοξειδωτικά εγκλωβισμένα στην υδατική φάση ή/και ενσωματωμένα στην λιπιδική διπλοστοιβάδα των λιποσωμάτων. Το σύστημα αυτό παρέχει διαφορετικές σειρές άμυνας ενάντια στην ακτινοβολία, όπως: α. μέσω της λιπιδικής διπλοστοιβάδας, β. μέσω των φίλτρων και των αντιοξειδωτικών που βρίσκονται ενσωματωμένα μέσα στην διπλοστοιβάδα ή διαλυμένα στην υδατική φάση στο εσωτερικό των λιποσωμάτων και γ. μέσω της κοιλότητας των κυκλοδεξτρίνων, οπότε απαιτείται συμπλοκοποίηση του φαρμάκου.

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΛΙΠΟΣΩΜΑΤΩΝ

Έχουν παρουσιαστεί πολλές μέθοδοι παρασκευής λιποσωμάτων με διαφοροποιήσεις που στοχεύουν στον καθορισμό του μεγέθους τους, του αριθμού των στοιβάδων τους, στην αυξομείωση της ικανότητας τους να εγκλωβίζουν ποσότητες ουσιών, στη διαπερατότητα της μεμβράνης τους κ.λπ. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα λιπίδια για την παρασκευή των λιποσωμάτων είναι οι φωσφατιδυλοχολίνες (PC) που χαρακτηρίζονται σαν αμφίφιλα μόρια. Αυτά τα μόρια σε υδατικό μίσο τοποθετούνται κοντά το ένα στο άλ-

λο σε μορφή διπλοστοιβάδας με σκοπό να ελαχιστοποιήσουν τις ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις μεταξύ του υδατικού διαλύματος και των μεγάλων υδρογονανθρακικών αλυσίδων των λιπαρών οξέων. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις εξαφανίζονται τελείως, όταν οι στοιβάδες αυτές διπλώνονται και σχηματίζουν κλειστά σφαιρίδια. Οι φωσφατιδυλοχολίνες είναι επίσης γνωστές και σαν λεκιθίνες, μπορούν δε να ληφθούν από φυσικές και συνθετικές πηγές. Προέρχονται σε μεγάλες ποσότητες από εκχύλιση της λέκυθου του αυγού και από της σόγιας, όπως και σε μικρότερες ποσότητες από την καρδιά του μοσχαριού και το ωαίολο μυελό του. Λόγω του ότι αποτελούν την πλειοψηφία των συστατικών των βιολογικών μεμβρανών, είναι πολύ συχνά το κυριότερο φωσφολιπίδιο των λιποσωμάτων για μια μεγάλη γκάμα εφαρμογών, επειδή είναι φτηνό σε σχέση με τα άλλα φωσφολιπίδια, είναι ουδέτερα φορτισμένα και είναι χημικά ανενεργό.

Τα λιποσώματα που παρασκευάζονται με τη μέθοδο που θα περιγραφεί και που χρησιμοποιήθηκαν σε μελέτη σταθερότητας εισασθητων φαρμάκων ονομάζονται dehydration-rehydration vesicles (DRV) (5) και το όνομα τους προέρχεται από τον τρόπο παρασκευής τους. Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου αυτής είναι ότι και εδώ χρησιμοποιείται η λυοφιλοποίηση (freeze drying), αλλά αντί να ξηραίνονται τα λιπίδια απομακρύνοντας τον οργανικό διαλύτη, παγώνει και λυοφιλοποιείται ένα εναιώρημα άδειων SUVs. Αυτό, σε αντίθεση με τις μεθόδους στις οποίες ο διαλύτης απομακρύνεται από τα λιπίδια (γεγονός που έχει σαν αποτέλεσμα τα λιπίδια να βρίσκονται σε τυχαία οργάνωση μετά το πέρας της λυοφιλοποίησης), τα αποξηραμένα λιπίδια που προέρχονται από τα προσχηματισμένα SUV βρίσκονται ήδη σε υψηλό βαθμό οργάνωσης σε δομές μεμβρανών (κάτω σαν προλιποσώματα). Αυτές οι δομές, με την προσθήκη νερού, επανενυδατώνονται και ξαναγίνονται λιποσώματα εγκλωβίζοντας ταυτόχρονα μεγάλες ποσότητες υδατικού μέσου. Αυτό οφείλεται μερικώς στο ότι το νερό έχει απευθείας πρόσβαση στα λιπίδια που βρίσκονται ήδη με δομή στοιβά-

δων και επίσης αρκεί η προσθήκη μόνο μιας ελάχιστης ποσότητας νερού για να εναιωρηθεί μια μεγάλη ποσότητα λιπιδίων ταχύτατα.

Το δεύτερο πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι ότι τα υδατοδιαλυτά συστατικά που πρόκειται να εγκλωβιστούν στα λιποσώματα προστίθενται στο εναιώρημα των άδειων SUVs λιποσωμάτων, και στη συνέχεια λυοφιλοποιείται το μίγμα έτσι ώστε η ουσία που πρόκειται να εγκλωβιστεί στα τελικά λιποσώματα είναι παρούσα κατά τη διάρκεια της επανενυδάτωσης. Αυτό γίνεται γιατί έχει βρεθεί ότι η πολύ κοντινή συνύπαρξη των λιπιδίων και της ουσίας στο ξηρό στάδιο είναι ουσιαστική για τον εγκλωβισμό όσο το δυνατόν υψηλότερης ποσότητας ουσίας. Παρά το γεγονός ότι είναι δυνατό να προστεθεί η ουσία σαν τελευταίο βήμα στην όλη προετοιμασία (αφού τα λιπίδια έχουν ξηραθεί), τα καλύτερα αποτελέσματα λαμβάνονται όταν το μίγμα, λιποσωμάτων και προς εγκλωβισμό ουσίας, έχουν ξηραθεί μαζί. Η τυπική διαδικασία μιας τέτοιας παρασκευής έχει ως εξής:

1. Αρχικά επιλέγονται τα λιπίδια που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν, γίνεται η παρασκευή των χλωροφορμικών διαλυμάτων λιπιδίων και χοληστερόλης κατάλληλης συγκέντρωσης και ακολουθεί ανάμιξη των διαλυμάτων αυτών σε συγκεκριμένες αναλογίες (συνήθως 1:1 λιπίδιο : χοληστερόλη). Η χοληστερόλη δεν σχηματίζει από μόνη της διπλοστοιβάδα, αλλά προστιθέμενη μαζί με το λιπίδιο ενσωματώνεται στη διπλοστοιβάδα μεταξύ των λιπιδικών μορίων. Η χοληστερόλη εισέρχεται στη λιπιδική μεμβράνη και η παρουσία του άκαμπτου αυτού πυρήνα κατά μήκος των περίπου 10 πρώτων ανθράκων των λιπιδίων έχει σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της κίνησης αυτών των ατόμων και ταυτόχρονα επιτρέπει μεγαλύτερη ελευθερία κίνησης στα υπόλοιπα άτομα προς το τέλος της αλυσίδας των λιπιδίων (Σχήμα 1). Με τον τρόπο αυτό η λιπιδική διπλοστοιβάδα γίνεται πιο ανθεκτική σε μεταβολές της θερμοκρασίας και τα λιποσώματα περισσότερο σταθερά από φυσική άποψη.

2. Ο διαλύτης (χλωροφόρμιο) εξατμίζεται και στα τοιχώματα της φιάλης μετά την εξάτμιση εμφανίζεται μια λεπτή ομοιογενής στοιβάδα. Έαν η στοιβάδα που σχηματίζεται δεν είναι ομοιογενής, τότε διαλύουμε και πάλι τα συστατικά με την προσθήκη χλωροφόρμιου και επαναλαμβάνουμε τη διαδικασία. Η διαδικασία της εξάτμισης πραγματοποιείται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος υψηλότερης της θερμοκρασίας μετάβασης (transition temperature, T_c) του λιπιδίου. Θερμοκρασία μετάβασης είναι η θερμοκρασία στην οποία η λιπιδική διπλοστοιβάδα περνά από τη «στερεά» στην «υγρή» φάση.

3. Στη συνέχεια προστίθεται μια μικρή ποσότητα νερού και με τη βοήθεια vortex σπάζει η στοιβάδα σχηματίζοντας στη φάση αυτή MLVs. Η

φιάλη σκεπάζεται και αφήνεται σε ηρεμία για περίπου μια ώρα για να σχηματιστούν τα λιποσώματα.

4. Στη συνέχεια το διάλυμα τοποθετείται σε υπερήχους (probe sonication), διαδικασίες που ακολουθείται με σκοπό να σχηματιστούν άδεια SUVs τα οποία κατά τη διαδικασία της λυοφιλοποίησης θα μετατραπούν σε ανοιχτές στοιβάδες λιπιδίων.

5. Μετά τη χρήση υπερήχων η φιάλη αφήνεται για άλλη μια ώρα σε ηρεμία για να ολοκληρωθεί ο σχηματισμός των SUVs και στη συνέχεια προστίθεται στο διάλυμα η ουσία που πρόκειται να εγκλωβιστεί στην υδατική φάση των DRV λιποσωμάτων. Το όλο διάλυμα τοποθετείται στον καταψύκτη και στη συνέχεια το παγωμένο παρασκεύασμα τοποθετείται στο λυοφιλοποιητή.

6. Αφού ολοκληρωθεί η διαδικασία της λυοφιλοποίησης ακολουθεί το στάδιο της επανενυδάτωσης. Στο στάδιο αυτό προστίθεται αρχικά μια πολύ μικρή ποσότητα νερού, όσο χρειάζεται για την απλή υδρανωση όλης της ξηρής ποσότητας. Το διάλυμα αφήνεται και πάλι σε ηρεμία για περίπου μια ώρα και στη συνέχεια προστίθεται ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών (PBS; phosphate buffer saline) και έτσι αποκτούμε το τελικό εναιώρημα των λιποσωμάτων. Στο στάδιο όμως αυτό στο εναιώρημα εκτός των λιποσωμάτων υπάρχουν επίσης ποσότητες λιπιδίων και ουσίας οι οποίες δεν χρησιμοποιήθηκαν για το σχηματισμό των λιποσωμάτων και πιθανά τμήματα διπλοστοιβάδας ή ακόμη και πολύ μικρά «άδεια» λιποσώματα.

7. Για να διαχωρίσουμε τα DRV από τα συστατικά αυτά γίνεται φυγοκέντρωση. Στο τελικό διάλυμα που λαμβάνεται το ίζημα είναι τα DRV και στο υποστρώμα διάλυμα υπάρχουν τα συστατικά που δεν χρησιμοποιήθηκαν καθώς επίσης και SUVs. Το ίζημα λαμβάνεται και επαναιωρείται σε ρυθμιστικό διάλυμα (PBS), το όλο δε διάλυμα καθώς και τα υπερκείμενα διαλύματα από τις φυγοκεντρώσεις διατηρούνται στους 4 °C, μέχρι να χρησιμοποιηθούν. Τα υπερκείμενα διαλύματα χρησιμοποιούνται στις μελέτες προσδιορισμού των ποσοτήτων των ουσιών που εγκλωβίστηκαν στα λιποσώματα.

Το δεύτερο πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου παρασκευής, εκτός του ότι δίνει μεγάλο ποσοστό εγκλωβισμού υδατικών ουσιών στα λιποσώματα, είναι το ότι καθόλη τη διαδικασία παρασκευής των DRVs χρησιμοποιούνται ήπιες τεχνικές. Ένα άλλο σημείο το οποίο απαιτεί προσοχή, είναι ο απαραίτητος σχηματισμός των SUVs πριν τη λυοφιλοποίηση, γιατί ενώ η μέθοδος δοκιμάστηκε χωρίς το στάδιο των υπερήχων (δηλ. λυοφιλοποιήθηκαν τα αρχικά σχηματισμένα MLVs), το ποσοστό εγκλωβισμού της ουσίας στα DRVs που κατασκευάστηκαν με αυτή την τροποποίηση δεν ήταν μεγάλο. Σε περίπτωση που χρειάζεται να

ενσωματωθούν και λιποδιαλυτών, τότε το διάλυμα των ουσιών αυτών προστίθεται μαζί με τα διαλύματα των λιπιδίων και της χοληστερόλης στο πρώτο στάδιο και σε αρχική μοριακή αναλογία λιπίδιο: χοληστερόλη: ουσία 1:1:0,1.

ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ ΕΓΚΛΩΒΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΣΕ DRV

Ο προσδιορισμός των τιμών του ποσοστού εγκλωβισμού των φαρμάκων στα DRV μπορεί να γίνει με δύο τρόπους: άμεσα ή έμμεσα (6). Ο τρόπος ο οποίος επιλέγεται εξαρτάται από τα φάσματα υπεριώδους των ουσιών που έχουν εγκλωβιστεί στα λιποσώματα και συγκεκριμένα από το εάν τα φάσματα αυτά έχουν περιοχές που αλληλοεπικαλύπτονται. Ας υποθέσουμε ότι στην υδατική φάση DRV λιποσωμάτων έχει εγκλωβιστεί η ριβοφλαβίνη (φωτοευαίσθητη βιταμίνη) με τη μορφή συμπλόκου εγκλεισμού με τη γ-κυκλοδεξτρίνη. Στη δε λιπιδική διπλοστοιβάδα έχουν εγκλωβιστεί τα φίλτρα oil red O, oxybenzone και dioxybenzone και το αντιοξειδωτικό β-καροτένιο. Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε σε μια προσπάθεια αύξησης της φωτοσταθερότητας της βιταμίνης και ο συνδυασμός που αναφέρεται παραπάνω προέκυψε από τη μελέτη διαφόρων διαλυμάτων και λιποσωμικών συστημάτων, τα οποία περιείχαν συνδυασμούς των παραπάνω συστατικών. Το αναφερθέν τελικό παρασκεύασμα είναι αυτό το οποίο έδωσε και τη μεγαλύτερη σταθερότητα στη βιταμίνη.

Ο υπολογισμός της τιμής εγκλωβισμού του συμπλόκου εγκλεισμού έγινε έμμεσα μετρώντας τις συγκεκριμένες διαφορές συστατικών στα υπερκείμενα διαλύματα που ελήφθησαν μετά από δύο διαδοχικές φυγογεννήσεις που έγιναν για να απομονωθούν τα DRV με τη μορφή ιζήματος. Τα υπερκείμενα αυτά διαλύματα εκχυλίστηκαν δύο φορές με χλωροφόρμιο και οι οργανικές και υδατικές στοιβάδες κρατήθηκαν στο σκοτάδι σε 4° C. Τα λιποδιαλυτικά φίλτρα και το αντιοξειδωτικό αναλύθηκαν με τη βοήθεια φασματοφωτομετρίας παραγώγου, με τεχνική χρήσιμη για την ανάλυση συστημάτων με ουσίες που παρουσιάζουν αλληλοεπικαλυπτόμενα φάσματα υπεριώδους και φάσματα που δεν παρουσιάζουν ευδιάκριτο λ max. Στην περίπτωση που αναφέρεται πιο πάνω, η χρήση της φασματοφωτομετρίας δευτέρας παραγώγου (D₂) παρείχε καλή διαχωριστική ικανότητα και αναλογία σήματος προς θόρυβο (S/N). Η ριβοφλαβίνη στην υδατική φάση με τη μορφή συμπλόκου εγκλεισμού (μετά την απομόνωση) της με εκχύλιση με χλωροφόρμιο) μετρήθηκε φθορισμομετρικά σε μήκη κύματος διέγερσης και εκπομπής 445 και 520nm αντίστοιχα. Οι υδατικές φάσεις που περιείχαν το σύμπλοκο λυσοφιλοποιήθηκαν και η

στοιχειομετρία της σκόνης που ελήφθη αναλύθηκε με ¹H-NMR σε D₂O. Ψηφιακή ολοκλήρωση επιλεγμένων NMR σημάτων της ριβοφλαβίνης και του συμπλόκου επέτρεψαν άμεση πρόσβαση στη στοιχειομετρική αναλογία που χρειάστηκε για τον προσδιορισμό του μοριακού κλάσματος ριβοφλαβίνης/κυκλοδεξτρίνη των μη εγκλωβισμένων συμπλόκων.

Οι τιμές των εγκλωβισμένων συστατικών υπολογίστηκαν με βάση την εξίσωση

$$\% \text{ ποσότητα εγκλωβισμένης ουσίας} = [(A_0 - A) / A_0] \times 100$$

όπου A₀ είναι η απορρόφηση ή ο φθορισμός της αρχικής ποσότητας των ουσιών και A είναι η απορρόφηση ή ο φθορισμός των μη εγκλωβισμένων ουσιών στην οργανική και την υδατική φάση (φάσεις που ελήφθησαν με την εκχύλιση).

Στις περιπτώσεις που χρειάστηκε και μπορούσε να γίνει επαλήθευση των υπολογισθέντων ποσοτήτων με βάση το τι περιείχαν τα λιποσώματα, τότε το σπάσιμο των λιποσωμάτων έγινε με τη βοήθεια του Triton X-100 (10% τελική συγκέντρωση του διαλύματος που χρησιμοποιήθηκε).

ΦΥΣΙΚΗ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΛΙΠΟΣΩΜΑΤΩΝ

Παρά το γεγονός ότι τα παραπάνω παρασκευασθέντα λιποσώματα δεν χρησιμοποιήθηκαν αμέσως, παρά μόνο μετά από 2-3 ημέρες, από την ημέρα παρασκευής τους, μελέτες που έγιναν σχετικά με τη φυσική σταθερότητα των σφαιριδίων (η οποία εκφράζεται από το άν ουσία, σκέτη ή συμπολυοικωποιημένη ριβοφλαβίνη, έχει ελευθερωθεί στο υδατικό μέσο, στο οποίο βρίσκονται εναιωρημένα τα λιποσώματα) και σε συνθήκες διατήρησης 4° C των λιποσωμάτων, έδειξαν ποσοτική συγκράτηση της ουσίας (90-100%) από τα λιποσώματα μέχρι τουλάχιστον και 10 ημέρες. Μετά υπήρξε μια σταδιακή απώλεια ριβοφλαβίνης (στα παρασκευάσματα στα οποία ήταν εγκλωβισμένη με τη μορφή αλάτων της) φτάνοντας σε απώλεια 35% δραστητικού συστατικού στις 35 ημέρες. Συγκράτηση της ουσίας πρακτικά αμετάβλητη παρατηρήθηκε στα παρασκευάσματα στα οποία η βιταμίνη είχε εγκλωβιστεί με τη μορφή συμπλόκου εγκλεισμού με τη γ-κυκλοδεξτρίνη. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί λόγω του μεγαλύτερου μεγέθους που έχει το σύμπλοκο εγκλεισμού σε σχέση με τη βιταμίνη και σε πιθανές αλληλεπιδράσεις (όπως δεσμοί υδρογόνου) μεταξύ των υδρόγόνων των κυκλοδεξτρινών και των υδροξυλίων από το πολικό τμήμα των λιπιδίων.

ΜΕΛΕΤΕΣ ΦΩΤΟΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ

Η φωτοκαταλύσιμη αποικοδόμηση της ριβοφλαβίνης σε όλα τα λιποσωμικά συστήματα που μελετήθηκαν ακολουθούσε κινητική ψευδοπρώτης τάξεως, η οποία εκφράζεται με την παρακάτω εξίσωση:

$$C = C_0 e^{-kt}$$

Αυτή η εξίσωση (εκθετικής μορφής) μπορεί να μετατραπεί λογαριθμικά σε γραμμική εξίσωση της μορφής:

$$\ln C = \ln C_0 - kt$$

όπου C₀ είναι η αρχική συγκέντρωση της ουσίας (στην περίπτωση αυτή της βιταμίνης), C είναι η συγκέντρωση της βιταμίνης μετά από t χρόνο έκθεσης στην πηγή της ακτινοβολίας και k είναι η σταθερά του ρυθμού της κινητικής ψευδοπρώτης τάξεως. Η γραφική παράσταση της εξίσωσης αυτής είναι ευθεία γραμμή, η κλίση της οποίας δίνει τη σταθερά k του ρυθμού της φωτοκαταλύσιμης αποικοδόμησης, από την οποία μπορεί να υπολογιστεί ο χρόνος ημιζωής της βιταμίνης όταν αυτή εκτίθεται στην πηγή της υπεριώδους ακτινοβολίας. Η ικανότητα των διαφόρων λιποσωμάτων να προστατεύσουν την εγκλωβισμένη βιταμίνη από την υπεριώδη ακτινοβολία εκφράζεται με το κλάσμα σταθεροποίησης (stabilization ratio) k_f/k_L, όπου k_f και k_L είναι αντίστοιχα οι σταθερές του ρυθμού της φωτοκαταλύσιμης αποικοδόμησης της βιταμίνης σε ιατρικό διάλυμα και της βιταμίνης εγκλωβισμένης στα διάφορα λιποσωμικά συστήματα που μελετώνται. Έκθεση όλων αυτών των συστημάτων στην πηγή της υπεριώδους ακτινοβολίας και υπολογισμός του κλάσματος σταθεροποίησης της γ, εγκλωβισμένης ουσίας, έδειξε ότι το καλύτερο αποτέλεσμα επιτεύχθηκε με το λιπόσωμα το οποίο είχε εγκλωβισμένη τη ριβοφλαβίνη με τη μορφή συμπλόκου εγκλεισμού με τη γ-κυκλοδεξτρίνη στην υδατική του φάση και στη λιπιδική διπλοστοιβάδα ενσωματωμένα τα φίλτρα oil red O, oxybenzone και dioxybenzone μαζί με το αντιοξειδωτικό β-καροτένιο. Άξιο αναφοράς είναι το γεγονός ότι με την προσθήκη του αντιοξειδωτικού η προστασία έγινε ακόμη μεγαλύτερη πιθανώς λόγω του ότι το β-καροτένιο έχει την ικανότητα να ελαττώνει την «oxygen-driven» φωτοχημική αντίδραση.

Έτσι, με το συνδυασμό του συμπλόκου εγκλεισμού, εγκλωβισμένο σε λιποσώματα και την ενσωμάτωση τριών διαφορετικών φίλτρων και του αντιοξειδωτικού στις λιπιδικές διπλοστοιβάδες των λιποσωμάτων, ο χρόνος ημιζωής της ριβοφλαβίνης αυξήθηκε από 0,48 h σε 125,5 h.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα παραπάνω αναφερθέντα αποτελέσματα δείχνουν ότι το προτεινόμενο μοντέλο μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη προστασία φωτοευαίσθητων ουσιών σε σχέση με αυτή που προσφέρουν τα ήδη υπάρχοντα μοντέλα, σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα. Φαίνεται ότι τέτοιου είδους προστασία επιτυγχάνεται με τη βοήθεια πολλαπλών εμποδίων στην είσοδο του φωτός, τα οποία προέρχονται από τα φίλτρα και

την παρουσία του αντιοξειδωτικού, όταν όλα αυτά είναι ενσωματωμένα στη λιπιδική διπλοστοιβάδα. Επιπλέον προστασία προσφέρεται και από την κυκλοδεξτρίνη καθώς επίσης και από την ίδια τη λιπιδική διπλοστοιβάδα. Η συμβολή κάθε συστατικού στην προστασία της ουσίας από το φως διαφέρει, αλλά μόνο όταν όλα τα συστατικά βρίσκονται συνδυασμένα σε ένα σύστημα (Σχήμα 1), επιτυγχάνεται το καλύτερο αποτέλεσμα. Η παρουσία προσέγγιση έχει επεκταθεί και σε άλλες φωτοευαίσθητες ουσίες ικανές να εγκλωβιστούν σε κυκλοδεξτρίνη, παρά το γεγονός ότι η ταυτότητα και η συγκέντρωση των φίλτρων μπορεί να διαφέρει. Η φωτοπροστασία που προσφέρεται από το παρόν σύστημα δεν εφαρμόζεται μόνο σε περιπτώσεις υδατοδιαλυτών ουσιών: πρόσφατες εργασίες (7) έδειξαν ότι και φάρμακα μη διαλυτά στο νερό (όπως ρετινοϊκό οξύ) μπορεί να εγκλωβιστούν στην υδατική φάση των λιποσωμάτων, αφού προηγουμένως έχουν σχηματίσει σύμπλοκα εγκλεισμού με τη 2-υδροξυπυρρόλο-β-κυκλοδεξτρίνη.

Τέλος, οι μελέτες αυτές εφαρμόστηκαν και σε ευαίσθητα φάρμακα (8) των οποίων η αποικοδόμηση επιταχύνεται από την παρουσία φωτός και οξυγόνου (όπως είναι η βιταμίνη C, που υφίσταται φωτοχημική οξείδωση). Και σε αυτή την περίπτωση με τη βοήθεια φίλτρων και τον εγκλεισμό του φαρμάκου στην α-κυκλοδεξτρίνη, επιτεύχθηκε σταθεροποίηση της ουσίας και ο χρόνος ημιζωής της αυξήθηκε από 0,9 h σε 112 h.

Παρόμοιες μελέτες με άλλα ευαίσθητα φάρμακα είναι σε εξέλιξη και μελετώνται και άλλοι παράγοντες, όπως το είδος της κυκλοδεξτρίνης, το είδος των λιπιδίων, ο τρόπος παρασκευής, οι εξωτερικές συνθήκες κ.λπ. Επίσης έχει μελετηθεί και η επίδραση του παρόντος συστήματος (φάρμακο σε κυκλοδεξτρίνη σε λιπόσωμα) στην υδρόλυση φαρμάκων καθώς και στην αύξηση της φυσικής σταθερότητας των λιποσωμάτων, δηλ. στην επιβράδυνση της απευλευθέρωσης των εγκλωβισμένων μορίων από τις διπλοστοιβάδες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΕΣ

1. D' Silva, J. and Notari, R., J. Pharm. Sci. 1982 (71) 1394
2. Saenger, W., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1980, (19), 344
3. Gregoriadis, G. and Loukas, Y.L., British Patent 941115.0, 1995
4. Loukas, Y.L., Jayasekera, P. and Gregoriadis, G., J. Pharm. and Pharmacol. 1994 (46) 1050
5. Loukas, Y.L. Jayasekera, P. and Gregoriadis, G., Int. J. Pharm. 1995 (117) 85
6. Loukas Y.L. Jayasekera, P. and Gregoriadis, G. Int. L. Pharm 1994 (112) 249.
7. McCormack B. and Gregoriadis, G., Int. J. Pharm. 1994 (112) 249.
8. Loukas, Y.L., Vraka, V. and Gregoriadis, G. Proceedings of the 8th International Cyclodextrin conference, Budapest 1996, in press.

Τα λιποσώματα στην χημειοθεραπεία του καρκίνου

Κων/νος Δεμέτζος Ph.D, Επικ. Καθηγητής, Τομέας Φαρμακογνωσίας, Φαρμακευτικό Τμήμα Πανεπιστημίου Αθηνών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος καρκίνος, χρησιμοποιείται για να περιγράψει παθήσεις οι οποίες οφείλονται σε παρεκλίσεις της ρύθμισης της κυτταρικής ανάπτυξης (1). Κακοήθεις όγκοι μπορούν να μεταφέρονται σε διαφορετικές περιοχές του σώματος και οι μεταστάσεις αυτές συμβαίνουν όταν καρκινικά κύτταρα από τον όγκο μεταφέρονται μέσω της λέμφου σε άλλους ιστούς όπου αρχίζουν να δημιουργούνται νέοι καρκίνοι. Καρκίνοι όπως του στήθους, πνεύμονος, εντέρου, προστάτου είναι οι περισσότεροι συχνά εμφανιζόμενοι καρκίνοι σε ενήλικες. Αντικαρκινικά φάρμακα χρησιμοποιούνται μόνο τους ή σε συνδυασμό, τόσο σε λευχαιμίες και λυμφώματα όσο και σε «σκληρούς» όγκους, παράλληλα με την χειρουργική και τη ραδιοθεραπευτική. Οι κυριότερες βελτιώσεις στην χημειοθεραπεία βασίσθηκαν στην βελτίωση των ήδη υπάρχοντων θεραπευτικών σχημάτων, περισσότερο από ότι στην εισαγωγή νέων φαρμάκων. Η ανάπτυξη των γνώσεων στο μηχανισμό δράσης των φαρμάκων είχε σαν αποτέλεσμα την βελτίωση των θεραπευτικών δόσεων και την ελάττωση της τοξικότητας. Παρ' όλα αυτά όμως η χημειοθεραπεία του καρκίνου παραμένει μη εξειδικευμένη και τα περισσότερα αντικαρκινικά φάρμακα είναι τοξικά τόσο για τα καρκινικά όσο και για τα φυσιολογικά κύτταρα. Σημαντικό πρόβλημα στην χημειοθεραπεία του καρκίνου είναι η μικρή διαφορά ανάμεσα στην αποτελεσματική και την τοξική δόση.

Η βελτίωση της εξειδίκευσης των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων με την χρησιμοποίηση φορέων μεταφοράς και αποδέσμευσης (delivery vesicles) φάνηκε να είναι ικανοποιητική και με καλά αποτελέσματα. Σαν τέτοια χρησιμοποιήθηκαν τα λιποσώματα για τα οποία τα τελευταία χρόνια εκδηλώθηκε μια έντονη ερευνητική δραστηριότητα.

ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΛΙΠΟΣΩΜΑΤΑ

Τα λιποσώματα είναι σφαιρικές κλειστές δομές. Αποτελούνται από κυρτή λιπιδική διπλοστιβάδα (bilayer) η οποία δεσμεύει διαλύτη στο εσωτερικό τους. Αποτελούνται από φωσφολιπίδια τα οποία χαρακτηρίζονται από ένα υδρόφιλο και ένα λιπόφιλο τμήμα. Μπορεί να είναι μικρά ή μεγάλα και

μπορούν να αποτελούνται από ε-κατοντάδες διπλοστιβάδες. Παρουσιάζουν φυσικά και χημικά χαρακτηριστικά όπως: ωσμοτική δραστηριότητα, διαπερατότητα των μεμβρανών τους σε διαφορετικά διαλύματα, διαλυτική ικανότητα και χαρακτηριστικά επιφανείας των μεμβρανών τους. Ο βαθμός κορεσμού επίσης του υδρόφобου τμήματός τους καθώς και το μήκος αυτών (αριθμός ατόμων άνθρακα), παίζει ρόλο σε πολλές φυσικές παραμέτρους όπως η σταθερότητα, και η διαπερατότά τους. Τριάντα χρόνια μετά την ανακάλυψη από τον Alec Bahham (3), ότι τα φωσφολιπίδια στο νερό λαμβάνουν την μορφή κλειστών δομών (vesicles) τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά των λιποσωμάτων έχουν πλήρως χαρακτηριστεί.

Μηχανισμός δημιουργίας των λιποσωμάτων - Είδη λιποσωμάτων

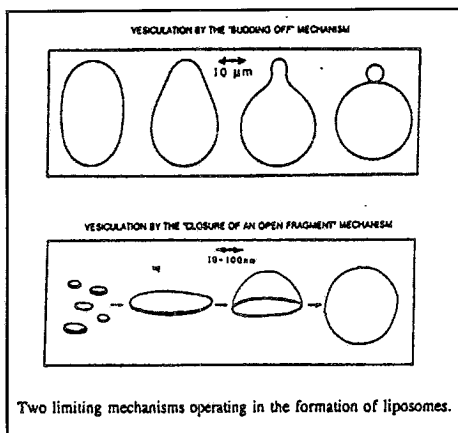
Ο ακριβής μηχανισμός δημιουργίας των λιποσωμάτων δεν έχει ερμηνευθεί πλήρως. Οι μηχανισμοί οι οποίοι προτείνονται είναι:

α. Θραυσματοποίηση μιας προσχηματισμένης λιπιδικής διπλοστιβάδας, με την επίδραση κάποιων δυνάμεων και την αυτόνομη δημιουργία σφαιρικής δομής πιθανόν μετά από χώνευση μικρότερων μονοστιβαδικών σφαιρικών δομών και

β. Διάσπαση σε μικρότερες σφαιρικές δομές ήδη υπάρχοντων μεγάλων (μητρικών) (4) (Σχήμα 1).

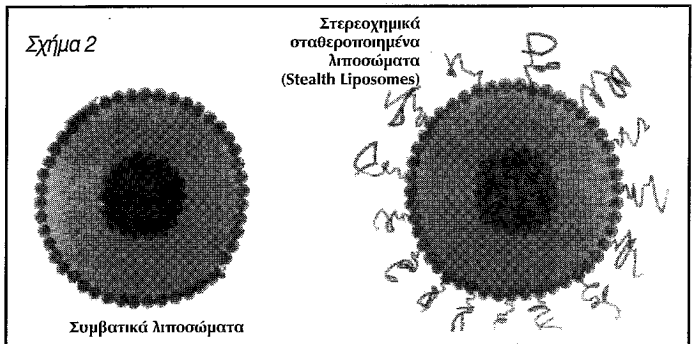
Τα λιποσώματα μπορούν να χωρισθούν σε:

1. Συμβατικά (Conventional liposomes) και στα
2. Μακράς κυκλοφορίας (Sterically stabilized ή Stealth liposomes)



Σχήμα 1

Ο όρος Συμβατικά λιποσώματα, αναφέρεται στην λιπιδική τους σύσταση. Τα λιποσώματα αυτά αποτελούνται κυρίως από φωσφατι-



δουλχολίνη και χοληστερόλη συνήθως σε μίγμα με ανιονικά φωσφολιπίδια. Η λιπιδική τους σύσταση καθώς και το μέγεθος αυτών αποτελούν δύο σημαντικές παραμέτρους για τον προσδιορισμό της κατανομής και της φαρμακοκινητικής του εγκλωβισμένου φαρμάκου (5). Παρά τα προβλήματα τα οποία υπάρχουν για τον εγκλωβισμό των χημειοθεραπευτικών στα λιποσώματα, έχει αποκρισταλλωθεί σαν ιδέα στην διεθνή επιστημονική κοινότητα η ελλάτωση της τοξικότητας και σε αρκετές περιπτώσεις η αύξηση της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων. Η ερευνητική δραστηριότητα σε θέματα γνώσης της συμπεριφοράς των κυτταρικών μεμβρανών και των λιπιδίων τους, επέτρεψε την αύξηση της αποτελεσματικότητας των λιποσωμάτων, μέσα από την σωστή επιλογή των λιπιδίων τους τα οποία θα εχρησιμοποιούντο για την παρασκευή τους.

Σημαντικές εφαρμογές της χρήσης των λιποσωμάτων έχουμε στα χημειοθεραπευτικά φάρμακα όπως: ανθρακυκλίνες, αλκαλοειδή της Vinca, ετεποσίδης και τεπιποσίδης (παράγωγα της ποδοφυλλοτοξίνης), καμφοτεκίνη, ταξόλη κ.α. Επίσης η μεθοτρεξάτη (ανταγωνιστής του φολικού οξέος), η 5-φλορουουρακίλη και η κυτοσίνη αραβινόζη, αποτελούν φάρμακα των οποίων ο εγκλωβισμός σε λιποσώματα είχε σαν αποτέλεσμα την ελλάτωση της τοξικότητάς τους. Πολλά από τα παραπάνω φάρμα-

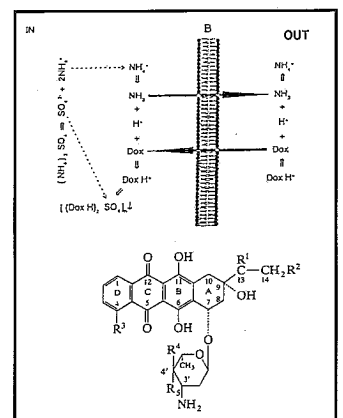
κα λόγω της λιποφιλίας τους εγκλωβίζονται στην διπλοστιβάδα των λιποσωμάτων, ενώ τα υδρόφιλα φάρμακα εγκλωβίζονται στο

εσωτερικό υδατικό τμήμα του λιποσωματος.

Ο εγκλωβισμός των φαρμάκων στα λιποσώματα με την μέθοδο της ενεργητικής μεταφοράς λόγω διαφορετικού pH στο εσωτερικό και στο εξωτερικό περιβάλλον του λιποσωματος φαίνεται ότι μπορεί να δεσμεύσει μεγάλες ποσότητες φαρμάκου.

Έτσι για παράδειγμα η δοξορουβικίνη η οποία είναι ανθρακυκλίνη, όταν προστεθεί σε λιποσώματα τα οποία έχουν όξινο εσωτερικό pH, εγκλωβίζεται στο εσωτερικό τους γιατί η NH₂ (pK 8.3) πρωτονώνεται και δεν μπορεί το φάρμακο να διαπεράσει την κυτταρική διπλοστιβάδα. Η χρησιμοποίηση του θεικού αμμωνίου με pH 5.5 το οποίο χρησιμοποιείται για την αρχική εφυδάτωση των λιπιδίων φαίνεται να εγκλωβίζει μεγάλη ποσότητα του συγκεκριμένου φαρμάκου (Σχήμα 3).

Τα συμβατικά όμως αυτά λιπο-



Σχήμα 3. Σχηματική παράσταση του μηχανισμού εγκλωβισμού του φαρμάκου Doxorubicin με την χρήση του ammonium sulfate gradient.

σώματα παρουσιάζουν το μειονέκτημα της γρήγορης αναγνώρισης τους από τα μακροφάγα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, γεγονός το οποίο οδηγεί στην γρήγορη καταστροφή τους. Έτσι η χρησιμοποίηση των συμβατικών λιποσωμάτων εξαρτάται από τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του φαρμάκου αλλά και από τα κύτταρα στόχους. Έτσι αν η προσπάθεια είναι η ενεργοποίηση των μακροφάγων κυττάρων του ανοσοποιητικού μας συστήματος, ο εγκλωβισμός του κατάλληλου φαρμάκου θα γίνει σε συμβατικά λιποσώματα έτσι ώστε αυτά να αναγνωρισθούν γρήγορα και να γίνει η απελευθέρωση του φαρμάκου αποτελεσματικά.

Οι μηχανισμοί οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την γρήγορη καταστροφή τους στο αίμα είναι δύο:

1. Σήμανση τους από πρωτεΐνες του πλάσματος κυρίως opsonins και στην συνέχεια καταστροφή τους από τα μακροφάγα.

2. Αντίδραση με τις λιποπρωτεΐνες του πλάσματος που έχει σαν αποτέλεσμα την διάσπαση των λιποσωμάτων στα λιπίδια από τα οποία αποτελούνται.

Έτσι οι λιποπρωτεΐνες του πλάσματος προσκολλώνται επάνω στα συμβατικά λιποσώματα και τα καταστρέφουν, ενώ οι opsonins-πρωτεΐνες του ανοσοποιητικού συστήματος - προσκολλώνται στην επιφάνεια των συμβατικών λιποσωμάτων και λειτουργούν σαν σημαίες για να αναγνωρισθούν αυτά σαν ξένα τμήματα και να καταστραφούν από τα μακροφάγα (Σχήμα 4).

Στην προσπάθεια για την μεγαλύτερη παραμονή των λιποσωμάτων στην κυκλοφορία, βρέθηκε ότι τα λιποσώματα τα οποία έχουν στην επιφάνειά τους ένα πολυμε-

ρές καταστρέφονται λιγότερο από τα μακροφάγα κύτταρα. Η πραγματικότητα του αποτελέσματος αυτού αποδίδεται στην στερεοχημική σταθεροποίησή τους και ονομάζονται **στερεοχημικά σταθεροποιημένα λιποσώματα**. Πολλοί ερευνητές αποδίδουν σε αυτά διάφορες ονομασίες όπως: Ninjasomes, cryptosomes, RES-avoiding liposomes κ.α.(6).

Πρακτικά σε όλα τα στερεοχημικά σταθεροποιημένα (Μακράς κυκλοφορίας) λιποσώματα, χρησιμοποιείται για την επικάλυψή τους πολυμεθυλενο πολυμερές συνδεδεμένο μέσω δεσμών covalent με τα φωσφολιπίδια των λιποσωμάτων.

Τα στερεοχημικά σταθεροποιημένα λιποσώματα διατηρούνται για πολύ περισσότερο χρόνο στην κυκλοφορία, παρουσιάζουν δε διαφορετική βιοκατανομή και φαρμακοκινητική και προσφέρουν νέους οριζόντες στην εφαρμογή των λιποσωμάτων για φαρμακευτικούς σκοπούς.

Η εμπειρική προσπάθεια βελτιστοποίησης της κάλυψης αυτής των λιποσωμάτων οδήγησε την εταιρεία Liposome Technology, Inc (LTI) στην Καλιφόρνια των Η.Π.Α. στην ανεύρεση μιας βέλτιστης συνταγής η οποία περιείχε 5 mol% ²⁰⁰⁰methoxyPEG συνδεδεμένο μέσω καρβαμιδικών δεσμών με αλυσίδες στεαρικού οξέος σε μορφή διπλοστιβάδας και περιέχοντας μεγάλες ποσότητες χοληστερόλης.

Το τύπο αυτό της λιποσωμικής μορφής χρησιμοποιεί για τον εγκλωβισμό των φαρμάκων σε μακράς κυκλοφορίας λιποσώματα τα οποία έχουν οδηγηθεί σε προκλινικές μελέτες. (6)

Η ποσότητα του PEG το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί διαφοροποιείται από τις διάφορες ερευνητικές ομάδες και κυμαίνεται από 5-10 mol% με PEG1000-5000 Da.

Η προσπάθεια για την ανεύρεση άλλων πολυμερών για την κάλυψη των λιποσωμάτων συνεχίζεται.

Ο βαθμός συσσώρευσης των λιποσωμάτων στα κύτταρα είναι αποτέλεσμα διαφόρων παραμέτρων, όπως το μέγεθος των λιποσωμάτων το ολικό φορτίο επιφανείας τους, και η ρευστότητα της λιπιδικής τους διπλοστιβάδας. Γενικά μιλώντας μπορούμε να πούμε ότι ο T12 ελλατώνεται όταν το μέγεθος αυξάνεται ή όταν υπάρχει αρνητικό φορτίο επιφανείας. Έτσι για τα συμβατικά λιποσώματα ο συνολικός χρόνος παραμονής αυξάνεται όταν το μέγεθός τους ελλατώνεται, ενώ η ύπαρξη χοληστερόλης στην σύστασή τους προσδίδει σε αυτά σταθερότητα.

Επίσης ο κορεσμός πρόσληψης από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος λιποσωμάτων χωρίς εγκλωβισμένο φάρμακο και στη συνέχεια χορήγηση λιποσωμάτων με το εγκλωβισμένο φάρμακο φαίνεται να αυξάνει τον χρόνο παραμονής των συμβατικών λιποσωμάτων στην κυκλοφορία.

Ο ακριβής μηχανισμός λειτουργίας όλων αυτών των παραμέτρων δεν έχει ακριβώς διευκρινισθεί. Θα μπορούσαμε να πούμε ότι σταθερότητα σε ουδέτερη λιπιδική διπλοστιβάδα, θα μπορούσε να είναι λιγότερο ευαίσθητη σε υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις ή αλληλεπιδράσεις φορτίου-φορτίου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ή με τους κυτταρικούς υποδοχείς επιφανείας. Έτσι για τα συμβατικά λιποσώματα ο συνολικός χρόνος παραμονής αυξάνεται όταν το μέγεθός τους ελλατώνεται, ενώ η ύπαρξη χοληστερόλης στην σύστασή τους προσδίδει σε αυτά σταθερότητα.

Επίσης ο κορεσμός πρόσληψης από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος λιποσωμάτων χωρίς εγκλωβισμένο φάρμα-

κο και στη συνέχεια χορήγηση λιποσωμάτων με το εγκλωβισμένο φάρμακο φαίνεται να αυξάνει τον χρόνο παραμονής των συμβατικών λιποσωμάτων στην κυκλοφορία.

Ο ακριβής μηχανισμός λειτουργίας όλων αυτών των παραμέτρων δεν έχει ακριβώς διευκρινισθεί. Θα μπορούσαμε να πούμε ότι σταθερότητα σε ουδέτερη λιπιδική διπλοστιβάδα, θα μπορούσε να είναι λιγότερο ευαίσθητη σε υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις ή αλληλεπιδράσεις φορτίου-φορτίου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ή με τους κυτταρικούς υποδοχείς επιφανείας (7).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες μπορεί να οφείλονται στο μέγεθος των λιποσωμάτων με κίνδυνο πνευμονικής εμβολής, καθώς και άλλες όπως η καταστροφή και αιμόλυση των αιμοσφαιρίων λόγω της αλληλεπίδρασης και ανταλλαγής λιπιδίων μεταξύ των λιποσωμάτων και των κυττάρων, βρίσκονται κάτω από απόλυτο έλεγχο.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΚΥΤΤΑΡΩΝ - ΛΙΠΟΣΩΜΑΤΩΝ, ΦΑΡΜΑΚΩΝ - ΛΙΠΟΣΩΜΑΤΩΝ

Μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον παρουσιάζει η αλληλεπίδραση λιποσωμάτων και κυττάρων όχι μόνο για την κατανόηση του μηχανισμού αποδέσμευσης του φαρμάκου, αλλά και για την κατανόηση της αλληλεπίδρασης κυττάρου-κυττάρου και της διαδικασίας αναγνώρισης (8).

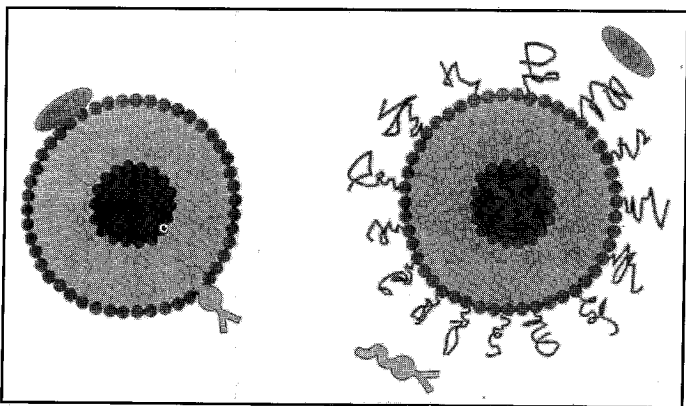
Έτσι η αλληλεπίδραση κυττάρου-λιποσωμάτων μπορεί να περιλαμβάνει:

α. Ενδοκύτωση. Μηχανισμός μέσω του οποίου το λιπόσωμα μεταφέρεται στο κυτταρόπλασμα και στην συνέχεια στα λιποσώματα όπου και γίνεται η διάσπαση του φαρμάκου λόγω της παρουσίας των ενζύμων.

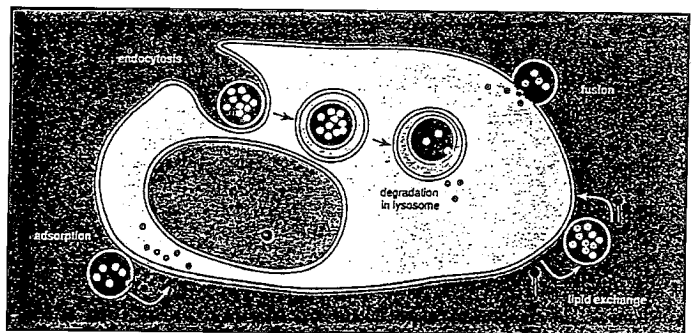
β. Απορρόφηση

γ. Χώνευση

δ. Ανταλλαγή λιπιδίων του λιποσωματος με αυτά της λιπιδικής στοιβάδας των κυττάρων (Σχήμα 5).



Σχήμα 4. Σχηματική παράσταση της αλληλεπίδρασης συμβατικών λιποσωμάτων (CL) και Stealth λιποσωμάτων (SL) με λιποπρωτεΐνες και αντισώματα. Τα συμβατικά λιποσώματα (αριστερά) και τα Stealth (δεξιά) διαφέρουν στην δομή της λιπιδικής μεμβράνης. Οι λιποπρωτεΐνες (στρογγυλά) του ορού του πλάσματος καταστρέφουν τα συμβατικά λιποσώματα. Οι opsonins (σχήμα 4) σηματοδοτούν την επιφάνεια των λιποσωμάτων, επειδή αναγνωρίζουν αυτά σαν εξωτερικά σωματίδια, διευκολύνοντας έτσι την καταστροφή τους από τα μακροφάγα. Αντίθετα τα Stealth λιποσώματα καλύπτονται με μακρές αλυσίδες πολυεθυλενογλυκόλης που τα προστατεύει από την σηματοδότηση τους από τις opsonins.



Σχήμα 5. Αλληλεπίδραση λιποσωμάτων και κυττάρων

Η επιλογή των λιποσωμάτων τα οποία θα χρησιμοποιηθούν για τον εγκλωβισμό του φαρμάκου είναι σημαντική και αφορά στην σύστασή τους, την μέθοδο παρασκευής τους η οποία και εξαρτάται από τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά του φαρμάκου το οποίο θέλουμε να εγκλωβίσουμε σε αυτά. Τα φάρμακα μπορούν να αλληλοεπιδρούν με τα λιποσώματα μέσα από διαφορετικούς δρόμους όπως:

1. Εγκλωβισμός στο εσωτερικό του λιποσώματος.

2. Ενδοπαρεμβολή του φαρμάκου στο πολικό τμήμα του λιποσώματος.

3. Προσρόφηση στην εξωτερική επιφάνεια του λιποσώματος.

4. Χημικός δεσμός με το πολικό τμήμα του λιποσώματος.

5. Υδροφοβή αλληλοεπίδραση διαμέσου διπλοστιβάδας.

Η χρησιμοποίηση μορίων τα οποία έχουν τη δυνατότητα αλλαγής της δομής της κυτταρικής διπλοστιβάδας και των δυναμικών της χαρακτηριστικών είναι πολύ σημαντική για την αποτελεσματική δράση του φαρμάκου. Η τοξικότητα όμως μορίων όπως η Αμφοτερικίνη Β, η Γραμισιδίνη ή Βαλνιτομικίνη είναι αρκετά ισχυρή στα νεφρά, την καρδιά και το ΚΝΣ. Η χρησιμοποίηση λιποσωμάτων ελαττώνει την τοξικότητα τους και καθιστά δυνατή την χρήση τους ώστε να έχουμε αύξηση της διαπερατότητας των χημειοθεραπευτικών μέσω των κυτταρικών μεμβρανών.

Η χρησιμοποίηση λιποσωμάτων στην χημειοθεραπεία του καρκίνου είναι ένα σημαντικό βήμα στην καταπολέμηση της νόσου. Η ελάττωση της τοξικότητας και η αύξηση της εκλεκτικότητας δίνουν πολλά πλεονεκτήματα στην χρήση των τοξικών χημειοθεραπευτικών φαρμάκων.

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Οι ανθρακυκλίνες οι οποίες ανήκουν στην κατηγορία φυσικών αντιβιοτικών, με μηχανισμό δράσης, κυρίως την ενδοπαραμβολή τους στις βάσεις του DNA (μεταξύ κυτοσίνης και γουανίνης), χρησιμοποιούνται στην οξεία λευχαιμία, σάρκωμα, καρκίνο του στήθους, ωσθηκών, μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, καρκίνο του προστάτου κ.ά. Παρουσιάζουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως αλωπεκία, καρδιοτοξικότητα, ναυτία. Εξ αιτίας του ευρέως φάσματος της φαρμακολογικής τους δράσης, αποτελούν την περισσότερο μελετημένη ομάδα φαρμάκων σε σχέση με τα λιποσώματα. Τα αποτελέσματα τα οποία παρουσιάζονται στην διεθνή

βιβλιογραφία παρουσιάζουν μεταξύ τους διαφορές οι οποίες οφείλονται στην χρησιμοποίηση διαφορετικών λιπιδίων και θεραπευτικών σχημάτων, ενώ το μέγεθος των λιποσωμάτων και ο λόγος φαρμάκου/λιπιδίων δεν βρίσκεται κάτω από απόλυτο έλεγχο. Η χρησιμοποίηση συμβατικών λιποσωμάτων για τον εγκλωβισμό των ανθρακυκλινών παρουσιάζει τα γνωστά προβλήματα της γρήγορης καταστροφής τους από τα μακροφάγα του ανοσοποιητικού συστήματος, με αποτέλεσμα την ελάττωση της αποτελεσματικής συγκέντρωσης του φαρμάκου στα κύτταρα στόχους (9). Η κατάσταση αυτή άλλαξε δραματικά με την χρησιμοποίηση των στερεοχημικώς σταθεροποιημένων λιποσωμάτων. Προ-κλινικές μελέτες έδειξαν εντυπωσιακή αύξηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στους καρκινικούς όγκους, συγκριτικά με το ελεύθερο φάρμακο ή το φάρμακο το εγκλωβισμένο σε συμβατικά λιποσώματα.

Το γεγονός αυτό οφείλετο καθαρά στην αύξηση του χρόνου παραμονής των λιποσωμάτων στην κυκλοφορία.

Συνεχίζοντας την πρωτοπόρο εργασία των Gabizon και Παπαχατζόπουλου οι οποίοι ανέπτυξαν μακράς κυκλοφορίας λιποσώματα με βάση την hydrogenated soy phosphatidylinositol, οι Lasic, Mayhew και οι συνεργάτες τους (10) πραγματοποίησαν τα πρώτα in vivo πειράματα με εγκλωβισμό της επιρουβικίνης σε στερεοχημικώς σταθεροποιημένα λιποσώματα, χρησιμοποιώντας σαν λιπίδια τα DSPE (Distearoylphosphatidylethanolamine) στην επιφάνεια των οποίων είχαν συνδεθεί με covalent δεσμούς αλυσίδες πολυεθυλενγλυκόλης (¹⁹⁰⁰PEG-DSPE). Παρασκευάστηκαν λιποσώματα με σύνθεση ¹⁹⁰⁰PEG-DSPE/lecithin/cholesterol σε μοριακό λόγο 15/185/100/2, ενώ ο προσδιορισμός της ικανοποιητικής ρευστότητας των μεμβρανών του λιποσώματος οδήγησε στην χρησιμοποίηση και άλλων τύπων λεκιθίνης (egg lecithin, soy lecithin). Τα λιποσώματα παρασκευάστηκαν σε ρυθμιστικό διάλυμα 125 mM pH = 5.5 θειικού αμμωνίου και μετά εξήθηθη μέσω πολυανθρακικών φίλτρων διαφόρων διαμέτρων, έγινε ο εγκλωβισμός της επιρουβικίνης στους 60°C για 1h. Το ποσοστό εγκλωβισμού του φαρμάκου στα λιποσώματα βρέθηκε να είναι πάνω από 95%. Με παρόμοιο τρόπο έγινε και ο εγκλωβισμός της δοξρουβικίνης (S-DOX), ενώ η φαρμακολογική δράση των δύο φαρμάκων βρέθηκε παρόμοια σε καρκινικό μοντέλο του εντέρου. Τοξικολογικές

μελέτες έδειξαν ότι το εγκλωβισμένο φάρμακο ήταν λιγότερο τοξικό. Ετσι βρέθηκε ότι η ελεύθερη επιρουβικίνη είχε LD₅₀ = 11 mg/kg, ενώ η λιποσωματική επιρουβικίνη είχε LD₅₀ = 13.5 mg/kg σε θηλυκά ποντίκια BALA/c.

Η βελτίωση της τοξικότητας του φαρμάκου με χρησιμοποίηση στερεοχημικώς σταθεροποιημένων λιποσωμάτων για την επιρουβικίνη αποδείχθη και σε μοντέλα καρκινικά τα οποία είχαν αναπτύξει ανοχή στο φάρμακο (φαινόμενο διασταυρούμενης ανοχής Multi Drug Resistance).

Οι μελέτες οι οποίες αφορούσαν τις ανθρακυκλίνες εγκλωβισμένες σε στερεοχημικώς σταθεροποιημένα λιποσώματα παρουσίασαν εντυπωσιακά αποτελέσματα και ανοίγουν νέους δρόμους στην χημειοθεραπεία του καρκίνου. Κλινικές μελέτες για την δοξρουβικίνη οι οποίες και βρίσκονται σε εξέλιξη παρουσιάζουν ενθαρυντικά αποτελέσματα. Πολύ καλή ανταπόκριση, με ελάχιστη τοξικότητα δείχνουν τα αποτελέσματα της κλινικής φάσης II σε ασθενείς με AIDS-related Kaposi's sarcoma.

Τα αλκαλοειδή της Vinca τα οποία και αυτά αποτελούν ευρέως χρησιμοποιούμενα χημειοθεραπευτικά σε διάφορους καρκινικούς όγκους, παρουσιάζουν το φαινόμενο της υψηλής τοξικότητας. Η βινκριστίνη, η βινμπλαστίνη και το πρόσφατα εγκεκριμένο από το FDA παράγωγο η βινορελμπίνη έχουν εγκλωβισθεί σε λιποσώματα με πολύ ενθαρυντικά αποτελέσματα. Ο μηχανισμός δράσης της βινκριστίνης δεν είναι πλήρως γνωστός, αλλά η κυτταροτοξικότητα της οφείλεται στην σύνδεσή της με τα tubulin dimers και δεν τους επιτρέπει τον σχηματισμό microtubules τα οποία είναι πρωτεϊνικές και παίζουν ρόλο σε σημαντικές μορφολογικές και ρυθμιστικές λειτουργίες του κυττάρου.

Ο εγκλωβισμός της βινκριστίνης από διάφορους ερευνητές (11,12,13) σε διαφορετικά είδη λιποσωμάτων, οδήγησε στην απόκτηση εμπειρίας και στον εγκλωβισμό του φαρμάκου με χρησιμοποίηση ρυθμιστικού διαλύματος με χαμηλό pH για την παρασκευή των λιποσωμάτων με ρυθμιστικό διάλυμα με υψηλότερο pH για την μεταφορά του φαρμάκου μέσα στα λιποσώματα. Στερεοχημικώς σταθεροποιημένα λιποσώματα παρασκευάστηκαν με χρησιμοποίηση 5mol% mPEG-DSPE με ρυθμιστικό διάλυμα κιτρικού αμμωνίου ή θειικού αμμωνίου και παρασκευή πολυστιβαδικών λιποσωμάτων. Το ποσοστό εγκλωβισμού του φαρμάκου ήταν 97%. Μελέτες κινητικής του φαρμάκου

ακολούθησαν τον εγκλωβισμό του για να διαπιστωθεί η σταθερότητά του τόσο σε ρυθμιστικά διαλύματα όσο και σε 25% πλάσμα αρουραίου.

Οι μελέτες τοξικότητας της λιποσωματικής βινκριστίνης σε σύγκριση με την ελεύθερη έδειξαν ελάττωση της τοξικότητας.

Μελέτες in vitro αλλά και in vivo σε καρκινικά μοντέλα βρίσκονται σε εξέλιξη. Συμπερασματικά για το φάρμακο αυτό μπορούμε να πούμε ότι η βελτίωση της μεθοδολογίας εγκλωβισμού των φαρμάκων με την εμφάνιση της μεθόδου της ενεργητικής μεταφοράς με την χρησιμοποίηση του θειικού αμμωνίου, ο έλεγχος του μεγέθους των λιποσωμάτων και η χρησιμοποίηση σταθερών ή ακόμα και στερεοχημικώς σταθεροποιημένων λιποσωμάτων, θα βοηθήσουν αποτελεσματικά στην βελτίωση ακόμα περισσότερο των φαρμακοκινητικών παραμέτρων του συγκεκριμένου φαρμάκου. Εχει γίνει φανερό από την μέχρι τώρα επιστημονική δραστηριότητα η βελτίωση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου σε σχέση με την ελεύθερη βινκριστίνη π.χ. σε λευχαιμικά μοντέλα. Πολύ πρόσφατα το ημισυνθετικό παράγωγο της βινβλαστίνης η βινορελμπίνη εγκλωβίσθηκε σε στερεοχημικώς σταθεροποιημένα λιποσώματα (14) με την μέθοδο της ενεργητικής μεταφοράς με χρησιμοποίηση θειικού αμμωνίου σαν ρυθμιστικό διάλυμα για την παρασκευή των λιποσωμάτων. Το ποσοστό εγκλωβισμού του φαρμάκου ήταν 96%, ενώ πραγματοποιήθηκαν μελέτες απελευθέρωσης του φαρμάκου τόσο σε ρυθμιστικά διαλύματα όσο και σε 50% πλάσμα αρουραίου. Στην συνέχεια παρασκευάστηκαν ανοσολιποσώματα τα οποία είχαν στην επιφάνειά τους μονοκλωνικά αντισώματα αναγνωρίσιμα από αντιγόνα επιφανείας των καρκινικών κυττάρων του μαστού. In vivo πειράματα βρίσκονται σε εξέλιξη.

Η υψηλή τοξικότητα και άλλων χημειοθεραπευτικών όπως του Τοροτεκαν παραγώγου της καμφοτεκίνης, ευρέως χρησιμοποιούμενου κυτταροτοξικού, δημιούργησε έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον για τον εγκλωβισμό τους σε λιποσώματα.

Ο μηχανισμός δράσης των φαρμάκων αυτών έχει σχέση με την topoisomerase I, πρωτεΐνη σχετιζόμενη με τον αναδιπλάσιμο του DNA. Η δραστηριότητα της αφορά την κλειστή α-υδροξυλακτονική του μορφή. Η μορφή αυτή όμως γρήγορα υδρολύεται στο ελαφρώς αλκαλικό περιβάλλον του οργανισμού στην μη δραστηριότητα αλλά και τοξική καρβοξυλι-

κή μορφή.

Η προστασία του φαρμάκου αυτού με την χρησιμοποίηση λιποσωμάτων με σύσταση DSPC (distearoylphosphatidylcholine) μπορεί να αυξήσει την παραμονή του φαρμάκου στον οργανισμό με αποτέλεσμα την αύξηση της αποτελεσματικότητάς του και την ελάττωση της τοξικότητάς του. Η χρησιμοποίηση ρυθμιστικών διαλυμάτων με χαμηλό pH οδήγησε στον εγκλωβισμό του φαρμάκου χωρίς την υδρόλυση αυτού στην μη δραστική του μορφή. Η σταθερότητα της λιποσωματικής μορφής του φαρμάκου αυξήθηκε όπως έδειξαν οι μελέτες σταθερότητας σε περιβάλλον με pH 7.4(15).

Η κυτοσίνη αραβινόζη, αντινεοπλασματικό φάρμακο χρησιμοποιούμενο στην οξεία λευχαιμία, παρεμβαίνει στην φάση S του αναδιπλασιασμού του DNA και είναι αποτελεσματικό μόνο όταν τα λευχαιμικά κύτταρα εκτεθούν για αρκετό χρονικό διάστημα στο φάρμακο, γεγονός το οποίο επιβεβαιώνει και όλα τα άλλα κύτταρα τα οποία περνούν από την φάση αυτή. Ο εγκλωβισμός του φαρμάκου αυτού σε συμβατικά λιποσώματα, για την θεραπεία της λευχαιμίας, έδειξε βελτίωση του θεραπευτικού αποτελέσματος του φαρμάκου (16). Η θεραπευτική αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ελέγχθηκε και σε μακράς κυκλοφορίας λιποσώματα τα οποία είχαν σαν λιπιδική σύσταση hydrogenated soy PC (HSPC): Cholesterol: PEG-DSPE 2:1:0.1 μοριακό λόγο. Τα πειραματικά αποτελέσματα σε ποντίκια έδειξαν παραμονή του φαρμάκου σε θεραπευτικά επίπεδα στο αίμα για 48 ώρες ή και περισσότερο (17) και απέδειξαν την υπόθεση της αύξησης της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας του φαρμάκου σε χαμηλότερες δόσεις συγκριτικά με την συμβατική του λιποσωματική μορφή.

Η cisplatin, σημαντικό φάρμακο εναντίον του καρκίνου των ωθηκών, πνεύμονα, σαρκόματος, παρουσιάζει προβλήματα νεφρο και νευροτοξικότητας. Πολλά παράγωγά της έχουν συντεθεί με στόχο την ελάττωση της τοξικότητας του μορίου. Χρησιμοποιήθηκαν για τον εγκλωβισμό του φαρμάκου πολυσιβαδικά λιποσώματα με χρήση ή όχι χοληστερόλης. Παρατηρήθηκε ελάττωση της νεφροτοξικότητας ενώ δεν παρατηρήθηκε βελτίωση της νευροτοξικότητας του φαρμάκου.

Θα πρέπει να αναφέρουμε βέβαια και το φαινόμενο της διασταυρούμενης αντοχής (Multi Drug Resistance), δηλ. της ανάπτυξης αντοχής των κυττάρων

στα χημειοθεραπευτικά. Ετσι έχουμε την ελάττωση λήψης του φαρμάκου και απομάκρυνσή του λόγω ανάπτυξης μηχανισμών αντίστασης ένας από τους οποίους είναι και η σύνδεση του φαρμάκου με p-γλυκοπρωτεΐνη. Η συνθετική χημεία στην προσπάθειά της να ελαχιστοποιήσει την δραστηριότητα αυτής της πρωτεΐνης, συνέθεσε λιπόφιλες ανθρακυκλίνες - όσον αφορά το συγκεκριμένο χημειοθεραπευτικό - (18). Η ανναμική λιπόφιλη ανθρακυκλίνη η οποία παρασκευάστηκε συνθετικά και στην συνέχεια εγκλωβίστηκε σε λιποσώματα δεν παρουσίασε το φαινόμενο της διασταυρούμενης αντοχής σε σχέση με την δοξορουβικίνη από την οποία και ήταν περισσότερο δραστική, εναντίον μεταστατικών όγκων στον πνεύμονα και στο σκύκο.

Χρησιμοποιήθηκαν μικρά και μεγάλα μονοσιβαδικά λιποσώματα και σήμερα το φάρμακο αυτό έχει περάσει σε κλινικές μελέτες.

ΑΝΟΣΟΛΙΠΟΣΩΜΑΤΑ

Τα ανοσολιποσώματα είναι συμβατικά η πιο πρόσφατα στεροχημικά σταθεροποιημένα λιποσώματα τα οποία έχουν στην επιφάνειά τους μόρια τα οποία λειτουργούν σαν κέντρα αναγνώρισης, όπως αντισώματα (Σχήμα 6). Η σύνδεση αυτή γίνεται με διάφορες μεθόδους όπως:

1. Noncovalent biotin - avidin μέθοδο

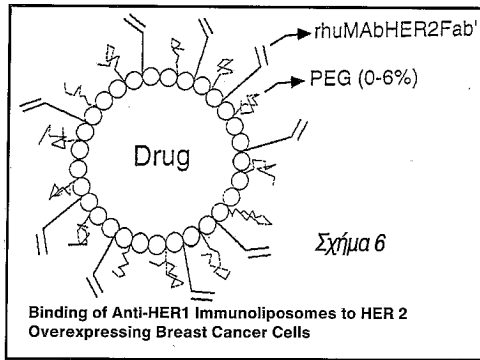
2. Covalent δεσμός του αντισώματος με την επιφάνεια του λιποσώματος.

3. N-glutaryl PE μέθοδο (19).

Διάφορα μονοκλωνικά αντισώματα έχουν συνδεθεί με τα λιποσώματα. Η χρήση των ανοσολιποσωμάτων στον καρκίνο των ωθηκών, είχε σαν αποτέλεσμα την ακόμα περισσότερο βελτίωση της δράσης του φαρμάκου, όχι μόνο σε σύγκριση με το ελεύθερο φάρμακο αλλά και με τα συμβατικά λιποσώματα. Τα ανοσολιποσώματα αυτά έχουν συνδεθεί με μονοκλωνικά αντισώματα, αναγνωρίσιμα από αντίγωνα επιφανείας καρκινικών κυττάρων των ωθηκών.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Είναι φανερό ότι η ερευνητική δραστηριότητα όχι μόνο στα φάρμακα τα οποία αναφέραμε παραπάνω αλλά και σε άλλα βρίσκεται σε εξέλιξη. Στόχος είναι ό-



χι μόνο η βελτίωση των φυσικοχημικών χαρακτηριστικών των λιποσωμάτων αλλά και των φαρμακοκινητικών παραμέτρων του φαρμάκου, με αποτέλεσμα την ελάττωση της τοξικότητας και την βελτίωση της αποτελεσματικότητάς του. Η χρήση επίσης των ανοσολιποσωματικών στοχεύει στην εξειδίκευση των χημειοθεραπευτικών και στην ελάττωση των παρενεργειών τους.

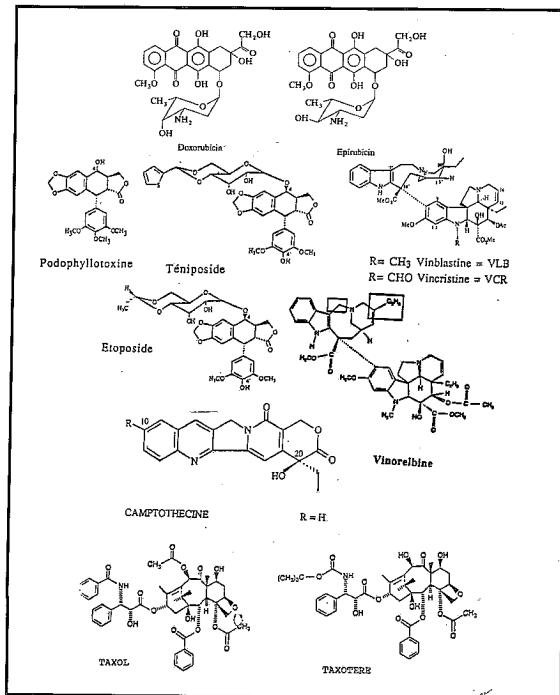
Τέλος θα πρέπει να αναφέρουμε την χρησιμοποίηση των λιποσωμάτων σαν οχημάτων μεταφοράς, όχι μόνο στα αντικαρκινικά φάρμακα αλλά και σε άλλες κατηγορίες φαρμάκων όπως, φάρμακα για την θεραπεία του AIDS - ανοσολιποσώματα με την CD4 πρωτεΐνη στην επιφάνειά τους, και στο εσωτερικό τους εγκλωβισμένο το φάρμακο, αντιβιοτικά για μολύνσεις από βακτήρια, αντιφλεγμονώδη φάρμακα κ.α.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Petty, H.R. 1993. Molecular biology of membranes. Structure and function. Plenum Press, N.York, London, p.p. 353-360.
2. Lasic D.D. 1993. Liposomes. From Physics to Application. Elsevier Science Publishers B.V Amsterdam, London, p.p.

373-374.

3. Papahadjopoulos D., Ann. N.Y. Acad. Sci. 1, 308, 1978.
4. Lasic D.D. 1995 Mechanism of Liposome Formation 5(3) 431-441.
5. Lasic D.D. American Scientist 1992, 80, 20.
6. Lasic D.D. Martin F. (Editors) Stelth Liposomes 1995, CRC Press.
7. Lasic D.D. Martin F. (Editors) Stelth Liposomes 1995, CRC Press, p.1.
8. Magrolis L. 1988 In: Cell interaction with solid fluid liposomes in vitro. Gregoriades Ed. Wiley, Winchester p. 75-94.
9. Szoka F.C., 1990. Liposome drug delivery, in Membrane Fusion, Wifshut, J and Hoekstra R Eds, Marcel Dekker, N York p. 845.
10. Mayhew E., Lasic, D. et al. 1992 Pharmacokinetics and antitumor activity of epirubicin encapsulated in long circulating liposomes incorporating a polyethylene glycol-derivatized phospholipid Int. J. Cancer 51, 302.
11. Layton D and Trout A. 1983 A comparison of the therapeutics effects of free and liposomally encapsulated vincristine in leukemic mice Eur. J. Cancer 16(7) 945.
12. Kirby C., Gregoriades G., 1983 Biochem. Pharmacol 32(4) 609.
13. Mayer L.D., Bally, M.B. et al. 1990 Liposomal VNC preparations which exhibit decreased drug toxicity and increased activity against murine L1210, P388 tumors Cancer Res. 50, 575.
14. Demetozos C., Kipritin D., Papahadjopoulos D. 1996 Preparations and properties of Navelbine in sterically stabilized liposomes. 6th European Congress of Biopharmaceutics and Pharmacokinetics Athens, Greece.
15. Burket T., Gao X., 1994 Stabilization of topotecan in low pH liposomes composed of DSPC J. of Pharm. Sciences 967 83(7).
16. Hong F. and Mayhew E. 1989 Therapy of central nervous system leukaemia in mice by liposome entrapped 1-β-D-arabinofuranosyl cytosine Cancer Res. 49, 50972.
17. Allen, T.M., Mehra T. et al. 1992 Stealth liposomes: an improved sustained release system for 1-β-D-arabinofuranosylcytosine Cancer Res. 52, 2431.
18. Demetozos C., Skaltsounis A.L., Michel S. et al. 1994 Synthesis and biological activity of 3-deaminoanthracryclines. Anti Cancer Drug Design 9, 129.
19. Lasic D.D., Martin F., Eds CRC Press London Tokyo 1995 Stealth Liposomes p. 237.



ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ^{99m}Tc -ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΕΩΝ ΛΙΠΟΣΩΜΑΤΩΝ ΣΤΗΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΤΟΥΣ

Σάββα - Δημοπούλου Χ, Πιρμετής Ι, Αρχιμανδρίτη Μ, Παπαδόπουλος Μ, Χιωτέλλης Ε.
 Ινστιτούτο Ραδιοϊσοτόπων και Ραδιοδιαγνωστικών Προϊόντων, ΕΚΦΕ Δημόκριτος

Περίληψη

Στην παρούσα εργασία διερευνώνται οι επιπτώσεις διαφόρων μεθόδων επισήμανσης με ^{99m}Tc στην in vivo συμπεριφορά λιποσωμάτων. Η δυνατότητα δημιουργίας συμπλόκων του τεχνητίου με υδρόφιλες ομάδες φωσφολιπιδίων σε προσχηματισμένα λιποσώματα μελετάται χρησιμοποιώντας συγκριτικά σαν αναγωγικά μέσα του τεχνητίου (^{99m}Tc) το τρυγικό και χλωριούχο κασσίτερο. Επίσης διερευνάται η δυνατότητα επισήμανσης των λιποσωμάτων με ενσωμάτωση του μικτού συμπλόκου ^{99m}Tc -TBTP στην λιποσωματική μεμβράνη, (^{99m}Tc -TBTP = $\text{syn-}^{99m}\text{TcVO}[(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2](4\text{-t-C}_4\text{H}_9\text{-C}_6\text{H}_4\text{S})$).

Με όλες τις παραπάνω μεθόδους επιτυγχάνεται ποσοστό επισήμανσης υψηλότερο του 97% και η επισήμανση είναι σταθερή (πάνω από 96% στις 24h μετά την επισήμανση). Πραγματοποιείται μελέτη βιοκατανομής των επισημασμένων λιποσωμάτων σε μύες. Τα λιποσώματα που προκύπτουν με την εφαρμογή των παραπάνω μεθόδων έχουν μεταξύ τους διαφορετική βιοκατανομή, η οποία διαφέρει επίσης εκείνης του ελεύθερου $^{99m}\text{TcO}_4^-$, του ^{99m}Tc -τρυγικού τεχνητίου και του ^{99m}Tc -TBTP. Από τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης συνάγονται τα ακόλουθα συμπεράσματα: η επισήμανση έτοιμων λιποσωμάτων με ανηγμένο τεχνητίο είναι εφικτή. Πιθανολογείται ότι το τεχνητίο καταλαμβάνει περιφερειακή θέση στα λιποσώματα τροποποιώντας έτσι τις χημικές ιδιότητες επιφανείας και συνεπώς τις βιολογικές ιδιότητές τους. Στην περίπτωση της εγκλεισεως του ^{99m}Tc -TBTP στην

μεμβράνη των λιποσωμάτων παράγονται λιποσώματα με διαφορετική χημική σύσταση και αλλαγμένη βιολογική συμπεριφορά. Η δυνατότητα τροποποίησης βιολογικών χαρακτηριστικών μέσω της χημείας του τεχνητίου αποτελεί μια ενδιαφέρουσα προοπτική για διαγνωστικές και θεραπευτικές εφαρμογές των λιποσωμάτων.

key words: λιποσώματα, επισήμανση, $^{99m}\text{TcO}_4^-$, ^{99m}Tc -τρυγικό τεχνητίο, τρυγικός κασσίτερος, χλωριούχος κασσίτερος, μικτά σύμπλοκα.

Εισαγωγή

Τα λιποσώματα (λιπιδικά κυστίδια) έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον για εφαρμογές στην ιατρική γενικά σαν φορείς φαρμάκων ελεγχόμενης απελευθέρωσης ή κατευθυνό-

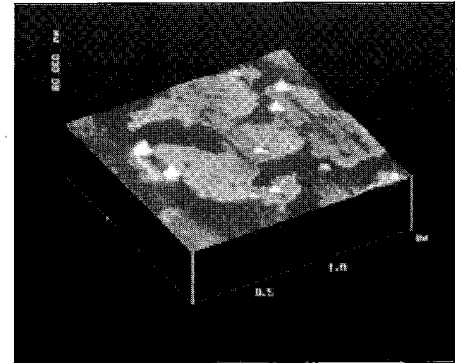
ποφιλικότητας είναι μια επιπλέον προοπτική ιδιαίτερος ενδιαφέρουσα για ραδιοφάρμακα που παρουσιάζουν προβλήματα διαλυτότητας σε διαλύτες κατάλληλους για ενδοφλέβιες χορηγήσεις.

Τα λιποσώματα αποτελούνται από μια ή περισσότερες μεμβράνες που περιέχουν συνήθως φωσφολιπίδια, ή και άλλα μόρια, οργανωμένα σε διπλοστιβάδες, που περικλύουν έναν όγκο ύδατος. Τα μεταφερόμενα από τα λιποσώματα μόρια ανάλογα με το βαθμό της λιποφιλικότητας τους τοποθετούνται ανάμεσα στα λιπιδικά μόρια της μεμβράνης ή περιέχονται στον όγκο ύδατος που περικλύεται από τις μεμβράνες (υδατοδιαλυτά μόρια).

Η ανάπτυξη λιποσωμάτων για εφαρμογές στον άνθρωπο προϋποθέτει την επισήμανσή τους με κατάλληλο ραδιοϊσχηθέντη που να επιτρέπει την in vivo ποσοτική μελέτη της βιοκατανομής και φαρμα-

κής στοιβάδος με διάλυμα που περιέχει το ραδιενεργό επισημαντή.

Β. επισήμανση των προσχηματι-



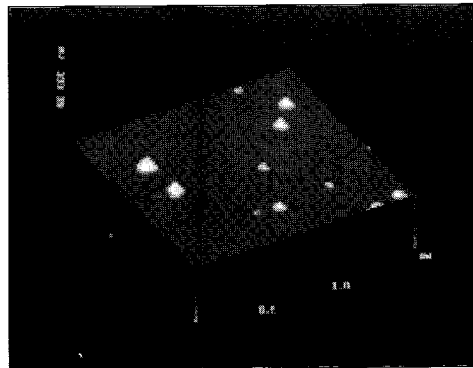
Εικόνα 3 Χ. Σάββα - Δημοπούλου et al

σμένων λιποσωμάτων με παθητική μετανάστευση και απλή ή προκληθείσα παγίδευση του ραδιοϊσοτόπου στο υδατικό διαμέρισμα των λιποσωμάτων.

Γ. ενεργός μεταφορά του ραδιοεπισημαντή στο υδατικό λιποσωμακό διαμέρισμα με ειδικό μόριο-μεταφορέα.

Δ. ενσωμάτωση ραδιοεπισημασμένου λιπόφιλου μορίου στην λιπόφιλη μεμβράνη

Ε. πρόσδεση του ραδιοϊσοτόπου στην επιφάνεια του λιποσωμα-



Εικόνα 2 Χ. Σάββα - Δημοπούλου et al

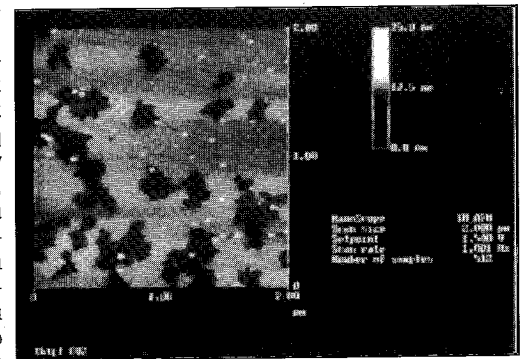
νης απελευθέρωσης (1-4) και για την πυρηνική ιατρική ειδικότερα σαν μέσα διαγνώσεως, ή φορείς θεραπείας με ραδιοϊσότοπα, χημειοφάρμακα, μονοκλωνικά αντισώματα, γενετικό υλικό, και άλλα βιολογικού ενδιαφέροντος μόρια, σε συνδυασμένη ή ανεξάρτητη εφαρμογή (5-7, 9-40). Το πλεονέκτημα της θεραπευτικής αγωγής μέσω λιποσωμάτων είναι η μειωμένη τοξικότητα των εγκλεισμένων φαρμάκων (6,12,35). Η δυνατότητα χρησιμοποιήσεως των λιποσωμάτων σαν φορείς ενδοφλέβιας χορηγήσεως ραδιοφάρμακων υψηλής λι-

νηκτικής τους.

Τα πλέον χρησιμοποιούμενα ραδιοϊσότοπα για την επισήμανση των λιποσωμάτων είναι το ^{67}Ga , ^{99m}Tc , ^{111}In και ^{131}I . Το ραδιοϊσότοπο ^{99m}Tc έχει τα ακόλουθα πλεονεκτήματα έναντι των παραπάνω ραδιοϊσοτόπων: ευκολότερο τρόπο παραγωγής, φθηνότερη τιμή, βραχύβιο ραδιοϊσότοπο με ευρεία χρήση στην ιατρική σε μορφή ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) υπερτεχνητίου νατρίου, η συμπλόκου του ^{99m}Tc με διάφορους υποκαταστάτες.

Η ραδιοεπισήμανση των λιποσωμάτων μπορεί να επιτευχθεί με διάφορους τρόπους:

Α. ενδάτωση της λιπιτικής λιπι-

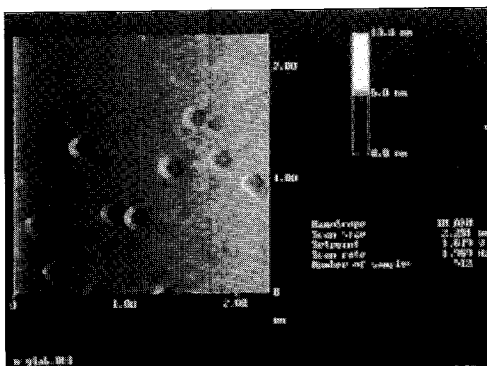


Εικόνα 4 Χ. Σάββα - Δημοπούλου et al

τος με απευθείας σύνδεσή του ή μέσω κατάλληλης χημικής ενώσεως που έχει προηγουμένως συναρμοσθεί με φωσφολιπίδια ή άλλα μόρια της μεμβράνης.

Οι εφαρμογές διαγνωστικών λιποσωμάτων στον άνθρωπο προϋποθέτουν ότι:

1. το είδος της εκπεμπόμενης α-



Εικόνα 1 Χ. Σάββα - Δημοπούλου et al

πό το ραδιοϊσότοπο ραδιενέργειας είναι ευκόλως ανιχνεύσιμο in vivo και επιτρέπει απεικονίσεις με τον εξοπλισμό που διαθέτουν τα εργαστήρια πυρηνικής ιατρικής: συνεπώς τα χρησιμοποιούμενα ραδιοϊσότοπα εκπέμπουν γ-ακτινοβολία (ή ποζιτρόνια για μια πιο εξειδικευμένη τεχνολογία)

2. τα ραδιοϊσότοπα είναι βραχύβια

3. το ποσοστό επισημάνσεως είναι μεγάλο και μπορεί να επιτευχθεί κατ' αυτόν τον τρόπο υψηλή ειδική συγκέντρωση ραδιενέργειας.

4. η επιτευχθείσα επισημάνση έχει ικανοποιητική in vivo και in vitro σταθερότητα.

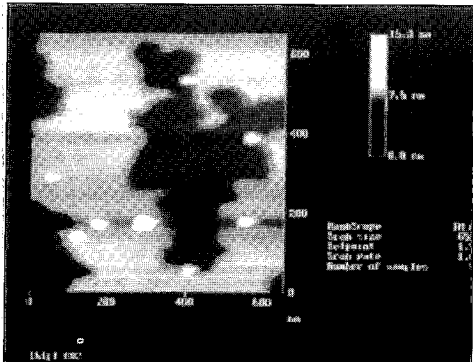
5. το επισημασμένο προϊόν και τυχόν μεταβολίτες αυτού δεν έχουν τοξικότητα.

Προηγούμενες μελέτες έχουν αποδείξει ότι η φαρμακοκινητική των λιποσωμάτων στο αίμα επηρεάζεται από το μέγεθος, την χημική σύσταση και το φορτίο τους (1,11). Όπως σημειώνεται παραπάνω η ραδιοεπισημάνση μπορεί να επιτευχθεί και με τρόπο που επιφέρει μια αλλαγή της επιφάνειας των λιποσωμάτων ή που διαφοροποιεί την σύσταση της μεμβράνης. Συνεπώς τίθεται το ερώτημα κατά πόσο οι παραπάνω φυσικοχημικές αλλαγές θα μπορούσαν να επηρεάσουν την in vivo συμπεριφορά των λιποσωμάτων και συνεπώς τις βιολογικές ιδιότητές τους. Η διερεύνηση του θέματος αποτελεί μια προτεραιότητα για κάθε είδους λιποσωμάτων που φέρει κάποιο ραδιοεπισημαντή.

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζονται αποτελέσματα που δείχνουν ότι ο τρόπος επισημάνσεως των λιποσωμάτων μπορεί να προκαλέσει σημαντικές αλλαγές στην εν γένει βιολογική συμπεριφορά τους. Η συλλογή των παραπάνω πληροφοριών μπορεί να βοηθήσει στην αποτελεσματικότερη εφαρμογή λιποσωμάτων.

Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκαν λιποσώματα που αποτελούνται από Dimyristoylphosphatidylcholine (DMPC) και Dimyristoylphosphatidylglycerol (DMPG), ομοιοκατάλληλα αναλογία DMPC:DMPG (7:3). Τα παραπάνω λιποσώματα σε πολυελασματική μορφή έχει αποδειχθεί ότι έχουν υψηλή ικανότητα εγκλεισμού και in vivo σταθερότητα. Συνεπώς παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον για την ενσωμάτωση χημειοφαρμάκων (33). Επειδή τα ογκώδη πολυελασματικά λιποσώματα έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να παγιδευτούν από το δικτυοενδοθηλια-

κό σύστημα, χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία λιποσώματα διαμέτρου μικρότερα των 100nm, τα οποία παρασκευάστηκαν απευθείας, δηλαδή χωρίς την εφαρμογή μεθόδου εξωθήσεως. Τα παραπάνω λιποσώματα επισημάνθηκαν με ^{99m}Tc χρησιμοποιώντας συγκριτικά διάφορες μεθόδους επισημάνσεως:



Εικόνα 5 X. Σάββα - Δημοπούλου et al

1. ενσωμάτωση στην φωσφολιπιδική διπλοστοιβάδα μορίου όπου το ^{99m}Tc βρίσκεται με τη μορφή λιπόφιλου συμπλόκου: $^{99m}\text{Tc-TBTP}$. $^{99m}\text{Tc-TBTP} = \text{syn-}^{99m}\text{TcO}[(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2]$ (4-t-C₄H₉-C₆H₄S).

2. επισημάνση προσχηματισμένων λιποσωμάτων χρησιμοποιώντας ^{99m}Tc σε μορφή υπερτεχνητικού νατρίου ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) και αναγωγικά μέσα:

α. SnCl_2 (χλωριούχος κασσίτερος)

β. $\text{SnC}_4\text{H}_4\text{O}_6$ (τρυγικός κασσίτερος)

Τα επισημασμένα με τους διάφορους παραπάνω τρόπους λιποσώματα χορηγήθηκαν σε πειραματόζωα και μετέληθε η βιοκατανομή τους στους διάφορους ιστούς του σώματος.

Μελετήθηκε συγκριτικά και η βιοκατανομή του ελευθέρου τεχνητικού ($^{99m}\text{TcO}_4^-$), του ^{99m}Tc -τρυγικού τεχνητίου και του $^{99m}\text{Tc-TBTP}$ (λιπόφιλο μόριο) που είναι τα πρωταρχικά μόρια για την επισημάνση των λιποσωμάτων.

Υλικό και μέθοδοι

Χρησιμοποιήθηκαν χημικά από την Sigma Chemical Company, St. Louis, MO και ^{99m}Tc από γεννήτρια της CIS (Γαλλία)

Παρασκευή λιποσωμάτων

Τα λιποσώματα παρασκευάστηκαν με την μέθοδο Bangham του λεπτού υμένα (33).

DMPC και DMPG σε μοριακή αναλογία (7:3) διαλύονται σε χλωροφόρμιο. Ο οργανικός διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό. Η ενυδάτωση των λιποσωμάτων γίνεται με φυσιολογικό ορό. Ακολουθεί ανάδευση με vortex για 2 min. Η τελική συγκέντρωση λιποειδών είναι 10 mg/ml.

Επισημάνση προσχηματισμένων λιποσωμάτων με ^{99m}Tc παρουσία χλωριούχου κασσίτερου. Τα έτοιμα λιποσώματα παρασκευασμένα όπως περιγράφεται παραπάνω επισημαίνονται με ^{99m}Tc που λαμβάνεται από γεννήτρια τεχνητίου σε μορφή $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$.

Εφαρμόστηκε τροποποίηση της μεθόδου που είχε περιγραφεί προηγουμένως (23,24).

Σε 1ml έτοιμα λιποσώματα προστίθεται 0.5 ml από το υπερκείμενο υδατικού διαλύματος SnCl_2 (0.588 mg/ml) που φυγοκεντρείται 5 min σε 3000 g. Αμέσως μετά, προστίθεται από στήλη και με συνεχή ανάδευση με vortex, 1 ml $^{99m}\text{TcO}_4^-$. Η παραπάνω διαδικασία γίνεται εν απουσία οξυγόνου με απαρωμένα, (N_2) διαλύματα. Μετά από 5 min τα λιποσώματα ($\text{SnCl}_2\text{-L}$) είναι έτοιμα προς χρήση.

Επισημάνση προσχηματισμένων λιποσωμάτων με ^{99m}Tc παρουσία τρυγικού κασσίτερου

Η μέθοδος περιεγράφηκε προηγουμένως (32,33). Εν συντομία, σε 1ml έτοιμα λιποσώματα προστίθεται 0.5 ml NaOH 0.05 N, 0.3 ml από κορεσμένο διάλυμα τρυγικού κασσίτερου και 2 ml $^{99m}\text{TcO}_4^-$. Ακολουθεί έντονη ανάδευση με vortex. Όλα τα παραπάνω γίνονται εν απουσία οξυγόνου. Μετά από 15 min (T-L) είναι έτοιμα προς χρήση.

Ενσωμάτωση του λιπόφιλου συμπλόκου $^{99m}\text{Tc-TBTP}$ στη μεμβράνη των λιποσωμάτων

Στην βασική σύνθεση DMPC και DMPG προστίθεται το μόριο $^{99m}\text{Tc-TBTP}$. Ακολουθεί όπως παραπάνω η παρασκευή λεπτής στοιβάδας χρησιμοποιώντας σαν διαλύτη χλωροφόρμιο με 5% μεθανόλη. Μετά την ενυδάτωση με φυσιολογικό ορό, στα λιποσώματα $^{99m}\text{Tc-TBTP-L}$ η συγκέντρωση TBTP είναι $4 \cdot 10^{-2}$ $\mu\text{g/ml}$ και η συγκέντρωση ραδιενέργειας 72 mCi/ml .

Σύνθεση και απομόνωση του συμπλόκου $^{99m}\text{Tc-TBTP}$ (28) $^{99m}\text{Tc-TBTP} = \text{syn-}^{99m}\text{TcO}[(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2]$ (4-t-C₄H₉-C₆H₄S)

Γίνεται ανασύσταση του ραδιοφαρμακευτικού σκευάσματος Gluco-Demoscan με 5 ml $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ ραδιενέργειας 50 mCi. Το φιαλίδιο του σκευάσματος περιέχει λυοφιλοποιημένο μείγμα 200 mg γλυκοεπιπονηκού ασβεστίου και 0.2 mg SnCl_2 .

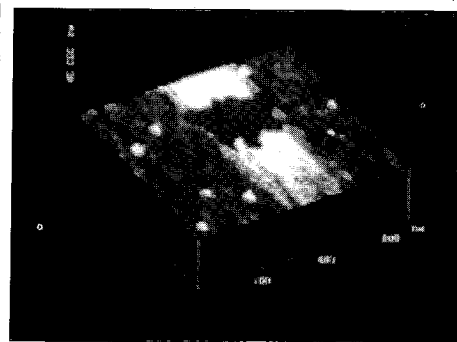
Ακολουθως φέρονται σε σωλήνα φυγοκέντρου 4.7 mg (0.02mmol) N,N-δισ (2-μερκαπτοαιθυλο)-N'-N' διαιθυλοαιθυλενοδιαμίνης και 3.3. mg (0.02 mmol) 4-

tert-βουτυλθειοφαινόλης και προστίθεται 1.0 ml (10mCi) διαλύματος γλυκοεπιπονηκού οξοτεχνητίου (V-^{99m}). Το μίγμα αναδεύεται ισχυρά και εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3X1.5 ml), ξηραίνεται η οργανική φάση με μικρή ποσότητα θειικού μαγνησίου και διηθείται από χάρτινο ηθμό. Απόδοση 93%. Το σύμπλοκο $^{99m}\text{Tc-TBTP}$ απομονώνεται με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης. Η ταυτοποίηση γίνεται με συγκριτική χρωματογραφία (HPLC), έχοντας ως πρότυπο το αντίστοιχο σύμπλοκο του Tc-99, το οποίο ήταν διαθέσιμο στο εργαστήριο από προηγούμενη εργασία (28). Το σύμπλοκο έχει συντελεστή μερισμού (PCo) ίσο με 947. (κατανομή στις φάσεις οκτανόλης και ρυθμιστικού διαλύματος φωσφορικών αλάτων 0.1 M (OH 7.4).

Ραδιοχημικός έλεγχος

Το ποσοστό ^{99m}Tc που παραμένει μετά την επισημάνση των λιποσωμάτων μη συνδεδεμένο, υπό μορφή υπερτεχνητικού ιόντος ($^{99m}\text{TcO}_4^-$), ελέγχεται με χρωματογραφία επί χάρτου. Χρησιμοποιούνται δύο διαδοχικοί διαλύτες στο ίδιο χαρτί με ήμισυ διαδρομή μόνο για την ακετόνη η οποία προηγείται του φυσιολογικού ορού. Όπως δείχνουν προηγούμενα αποτελέσματά μας (29) με τις παραπάνω συνθήκες, το Rf του $^{99m}\text{TcO}_4^-$ είναι 1, το Rf των λιποσωμάτων είναι 0 και εκείνο άλλων παραγόντων είναι μικρότερο του 1.

Απεικόνιση λιποσωμάτων και



Εικόνα 6 X. Σάββα - Δημοπούλου et al

μέτρηση μεγεθών

Η απεικόνιση των λιποσωμάτων έγινε με μικροσκόπιο σάρωσης επιφάνειας δειγμάτων (atomic force microscope), τύπου Nanoscope III της Digital Instruments, Inc, (Santa Barbara, CA), σε tapping mode. Οι εικόνες λαμβάνονται σε οθόνη ηλεκτρονικού υπολογιστή και η εκτύπωσή τους γίνεται με εκτυπωτή Mitsubishi C.P. 110.

Μελέτες βιοκατανομής σε πειραματόζωα

Μύες τύπου SWR/De, ηλικίας 2½ - 3½ μηνών, χρησιμοποιήθηκαν για τη μελέτη της βιοκατανομής τόσο των ραδιοεπισημασμένων λιποσωμάτων, όσο και των ρα-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΒΙΟΚΑΤΑΝΟΜΗ ΣΕ ΜΥΕΣ 30 min ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ % ΧΟΡΗΓΗΘΕΙΣΗΣ ΔΟΣΗΣ ΑΝΑ ΟΡΓΑΝΟ

	Λιπώσωμα επισημασμένο με ^{99m} Tc-TBTP	^{99m} Tc-TBTP	Λιπώσωμα επισημασμένο με ^{99m} Tc-tartrate	^{99m} Tc-tartrate	Λιπώσωμα επισημασμένο με ^{99m} Tc-SnCl ₂	^{99m} TcO ₄ ⁻	Κολλοειδές τεχνητό (^{99m} TcO ₂)
Διάμετρος Λιποσωμάτων	21±8nm		82±15 nm		12±8 nm		
ΑΙΜΑ	3.23±1.57	1.17±0.08	8.28±1.51	6.84±0.70	7.12±0.64	12.68±2.06	1.92±0.73
ΗΠΑΡ	48.12±6.88	33.04±2.76	6.99±0.94	9.74±0.76	45.87±2.63	6.04±1.27	72.52±5.68
ΝΕΦΡΑ	2.71±0.54	4.77±0.34	11.21±1.93	4.99±0.29	3.13±0.19	1.58±0.24	3.67±0.41
ΣΤΟΜΑΧΙ	0.96±0.30	1.59±0.47	0.34±0.05	0.53±0.05	0.31±0.03	30.82±5.2	0.35±0.07
ΕΝΤΕΡΑ	5.66±0.30	14.16±1.44	6.13±0.73	6.21±0.32	2.55±0.13	12.21±2.14	2.72±0.45
ΣΠΛΗΝΑ	9.10±2.14	0.66±0.10	0.17±0.02	0.35±0.10	2.61±0.76	0.31±0.03	1.73±0.22
ΜΥΣ	5.97±1.81	22.79±2.92	6.99±1.73	8.03±0.74	5.95±1.06	10.01±1.19	6.48±0.87
ΚΑΡΔΙΑ	0.31±0.03	0.53±0.04	0.16±0.03	0.18±0.02	0.20±0.03	0.34±0.06	0.17±0.03
ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ	5.36±2.04	10.30±1.84	0.46±0.10	0.49±0.09	0.76±0.13	0.66±0.12	1.42±0.27
ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ	0.41±0.09	1.84±0.25	—	—	0.10±0.02	0.12±0.03	—
ΟΥΡΑ	0.93±0.56	1.06±0.36	48.08±4.03	40.41±2.54	14.81±3.35	10.08±4.28	2.82±0.39
ΟΣΤΑ	6.96±3.17	—	6.54±0.39	17.13±2.18	11.41±1.62	—	1.95±0.23

διενεργών μορίων που χρησιμοποιήθηκαν για την επιστήμανσή τους (^{99m}TcO₄⁻, ^{99m}Tc-τρυγικό τεχνήτιο, ^{99m}Tc-TBTP). Ακολούθηθηκε η μέθοδος μελέτης της βιοκατανόμης που περιεγράψαμε προηγουμένως (8). Συνοπτικά, το ραδιοσκεύασμα χορηγείται ενδοφλεβίως στην ραχιαία φλέβα της ουράς των πειραματόζων. Μετά από 30 min, τα πειραματόζα θυαίζονται. Λαμβάνονται δείγματα αίματος εις διπλούν, συλλέγονται τα ούρα που περιέχει η ουροδόχος κύστη και εκείνα που έχουν αποβληθεί στο διάστημα των 30min και αφαιρούνται από το σώμα τα διάφορα όργανα. Μετά την ζύγιση των παραπάνω δειγμάτων, γίνεται μέτρηση του περιεχομένου τους σε ραδιενέργεια με μετρητή γ-ακτινοβολίας τύπου φρέατος. Όλες οι μετρήσεις ανάγονται σε δόση αναφοράς (1% χορηγηθείσας δόσης του ραδιοσκευάσματος), η οποία μετρείται συγχρόνως με τα παραπάνω δείγματα για την αποφυγή διορθώσεων σχετικά με τον χρόνο υποδιπλασιασμού του ^{99m}Tc(6h). Στο υπολογισμό του % χορηγηθείσας δόσεως ανά ιστό λαμβάνεται υπόψη ότι το αίμα και οι μύες αντιπροσωπεύουν το 7% και 43% αντίστοιχως του βάρους σώματος.

Ολόσωμος αυτοραδιογραφία

Για να επιτευχθεί η ολόσωμος απεικόνιση λιποσωμάτων επισημασμένα με ^{99m}Tc εφαρμόστηκε σε

μύες 30 min μετά την χορήγηση η ολόσωμος αυτοραδιογραφία όπως την έχουμε προηγουμένως περιγράψει (8).

Αποτελέσματα

Η απεικόνιση των λιποσωμάτων με το μικροσκόπιο σαρώσεως (εικόνες 1-6) δείχνει το σφαιρικό σχήμα των λιποσωμάτων και τις μικρές διαστάσεις τους 912±8 nm έως 82±15 nm).

Από τα αποτελέσματα του ραδιοχημικού ελέγχου εξάγεται το συμπέρασμα ότι το μεγαλύτερο ποσοστό του τεχνητίου (97.4% έως 99%) είναι δεσμευμένο με τα λιποσώματα, με όλες τις παραπάνω μεθόδους επισημάνσεως που εφαρμόστηκαν. Επιπλέον η επιστήμανση είναι σταθερή in vitro δεδομένου ότι οι χρωματογραφικοί έλεγχοι έδειξαν ότι το 96% του τεχνητίου είναι συνδεδεμένο με τα λιποσώματα 24h μετά την επιστήμανσή τους.

Τα αποτελέσματα της μελέτης της βιολογικής συμπεριφοράς των λιποσωμάτων σε σύγκριση με τα μόρια τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για την επιστήμανσή τους δίδονται στο πίνακα 1. Παρατηρείται ότι σε αντίθεση με το ελεύθερο τεχνήτιο (^{99m}TcO₄⁻) το οποίο έχει υψηλή συγκέντρωση ραδιενέργειας στο στομάχι (30.82±5.22% χορηγηθείσας δόσεως), τα επισημασμένα λιποσώματα παρουσιάζουν στο συνολό τους παρά πολύ χαμηλή συ-

γκέντρωση στο στομάχι, που δεν ξεπερνάει το 1.6% της χορηγηθείσας δόσεως. Συνεπώς η βιολογική συμπεριφορά των επισημασμένων λιποσωμάτων είναι διαφορετική εκείνης του ελεύθερου τεχνητίου.

Τα λιποσώματα SnCl₂-Α τα οποία έχουν επισημανθεί παρουσία χλωριούχου κασπίερου (σαν αναγωγικό μέσο) παρουσιάζουν υψηλή κατακράτηση από το ήπαρ (45.87±2.63% της χορηγηθείσας δόσεως) σε σύγκριση με τα λιποσώματα που έχουν επισημανθεί χρησιμοποιώντας το σύμπλοκο ^{99m}Tc-τρυγικό τεχνήτιο σαν ενδιάμεσο σύμπλοκο (T-Α) (6.99±0.94% χορηγηθείσας δόσεως). Τα επισημασμένα λιποσώματα T-Α σε σχέση με το σύμπλοκο ^{99m}Tc-τρυγικό τεχνήτιο δείχνουν μεγαλύτερη τάση αποβολής από την νεφρική οδό: συγκεντρώνουν συνολικά στα νεφρά και στα ούρα 59.29% της χορηγηθείσας δόσεως έναντι 45.50% για το τρυγικό τεχνήτιο.

Με την ενσωμάτωση του ^{99m}Tc-TBTP στην μεμβράνη τους, τα λιποσώματα δείχνουν υψηλότερη κατακράτηση από το ήπαρ (συγκριτικά με το ελεύθερο ^{99m}Tc-TBTP) (48.12±6.88% χορηγηθείσας δόσεως έναντι 33.04±2.76% αντίστοιχως) και μειωμένες συγκεντρώσεις στο έντερο, τους μύες, τους πνεύμονες και τον εγκέφαλο. Σημαντικό ποσοστό κατακρατήσεως της ραδιενέργειας από την σπλήνα παρατηρείται όταν χορηγείται το ^{99m}Tc-TBTP σε λιποσωματική μορφή (9.10±2.14% έναντι 0.66±0.1% της χορηγηθείσας δόσεως για το ελεύθερο ^{99m}Tc-TBTP). Επιπλέον διαπιστώνεται ότι όλοι οι τύποι επισημασμένων λιποσωμάτων που μελετήθηκαν στην παρούσα εργασία έχουν διαφορετική βιοκατανόμη εκείνης του ^{99m}Tc-κολλοειδούς τεχνητίου (Πίνακας 1).

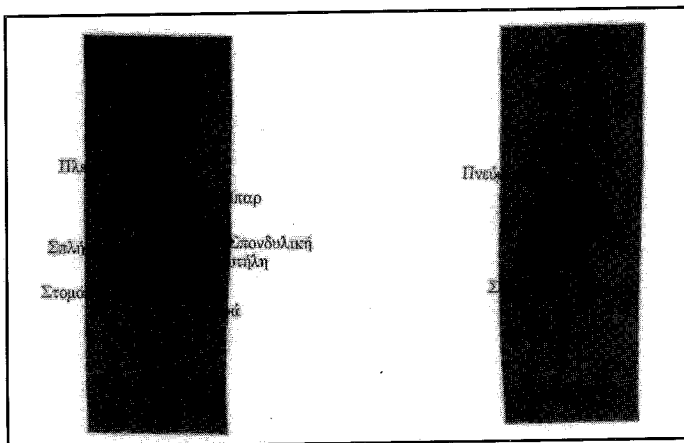
Η ολόσωμος αυτοραδιογραφία (εικόνες 7,8) απεικονίζει την εντόπιση ραδιενέργειας στους διάφορους ιστούς του σώματος και επιβεβαιώνει τα αποτελέσματα της βιοκατανόμης ως προς την έλλειψη ραδιενέργειας στο στομάχι η οποία δείχνει την απουσία ελεύθερου ^{99m}TcO₄⁻. Επίσης η ολόσωμος αυτοραδιογραφία δείχνει ότι εντός

του νεφρού η ραδιενέργεια εντοπίζεται στο φλοιό του νεφρού, με συνεχή όμως αποβολή της ραδιενέργειας στα ούρα, που διαπιστώνεται από την υψηλή συγκέντρωση στους ουρητήρες.

Συζήτηση

Το ^{99m}Tc έχει επιλεγεί στην παρούσα μελέτη επειδή παρουσιάζει πλεονεκτήματα έναντι άλλων ραδιοϊσοτόπων για in vivo εφαρμογές: έχει μικρό κόστος παραγωγής, μικρό χρόνο υποδιπλασιασμού (6 h) που ευνοεί τις εφαρμογές του στο άνθρωπο, και κατάλληλη για τις απεικονιστικές διατάξεις μονοενεργειακή γ-ακτινοβολία των 140 Kev. Τα παραπάνω πλεονεκτήματα εξηγούν άλλωστε την ευρεία χρήση του ^{99m}Tc στην πυρηνική ιατρική.

Η επιστήμανση των λιποσωμάτων με ^{99m}Tc είναι ταχεία και με τις τρεις μεθόδους που μελετήθηκαν στην παρούσα εργασία και το ποσοστό αποδόσεως της επιστήμανσεως είναι πολύ υψηλό. Επιπλέον η επιστήμανση είναι σταθερή in vitro για όλες τις παραπάνω λιποσωματικές μορφές. Δεδομένου ότι κύριο χαρακτηριστικό του ελεύθερου τεχνητίου είναι το υψηλότερο ποσοστό κατακρατήσεως του από το στομάχι (Πίνακας 1) και ότι ουδείς τύπος επισημασμένων λιποσωμάτων παρουσιάζει αξιόλογη συγκέντρωση στο όργανο αυτό, συνάγεται το συμπέρασμα ότι η επιστήμανση είναι σταθερή in vivo για το χρονικό διάστημα των 30min μετά την χορήγηση. Η μελέτη της βιοκατανόμης σε μύες έδειξε όμως ότι οι διάφοροι τρόποι επισημάνσεως «παραγόνων» λιποσωμάτων που διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους ως προς τις βιολογικές ιδιότητές τους. Επειδή έχει αποδειχθεί ότι η in vivo συμπεριφορά των λιποσωμάτων επηρεάζεται σημαντικά από τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά τους (1) πιστεύεται ότι οι διάφορες μέθοδοι επισημάνσεως που έχουν μελετηθεί παραπάνω αλλοιώνουν η κάθε μία με διαφορετικό τρόπο τις φυσικοχημικές ιδιότητες των λιποσωμάτων (DMPC:DMPG). Για την παρασκευή ραδιοφαρμάκων του τεχνητίου απαιτείται η αναγωγή των υπερτεχνητικών ανιόντων



Εικόνα 7 & 8 Χ. Σάββα - Δημοπούλου et al

(TcO₄) σε χαμηλότερες οξειδωτικές βαθμίδες. Στα ραδιοφάρμακα το τεχνήτιο ευρίσκεται συνήθως στις οξειδωτικές καταστάσεις V, III, και I. Η αναγωγή του τεχνήτιου από την βαθμίδα +7 σε κατώτερη οξειδωτική βαθμίδα επιτυγχάνεται στην παρούσα εργασία με χημική μέθοδο που χρησιμοποιεί αναγωγικά όπως ο χλωριούχος κασσίτερος ή ο τρυγικός κασσίτερος. Το τεχνήτιο κατέχει τον πυρήνα του συμπλόκου και συναρμολογείται με διάφορα άτομα όπως Ο, Ν, Π κ.ά. Στα φωσφολιπίδια που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία, άτομα όπως τα παραπάνω, με δυνατότητα συναρμογής με το τεχνήτιο, υπάρχουν στην υδρόφιλη κεφαλή των λιποσωμάτων. Συνεπώς πιστεύεται ότι κατά την επισήμανση των προσχηματισμένων λιποσωμάτων με ^{99m}Tc τροποποιείται η επιφάνειά τους, με διαφορετικό όμως τρόπο για τα SnCl₂-L και τα T-L. Τούτο αποδεικνύουν οι σημαντικές διαφορές που παρουσιάζουν στην βιολογική τους συμπεριφορά τα SnCl₂ και τα T-L. Τα T-L χαρακτηρίζονται από πάρα πολύ χαμηλή συγκέντρωση στο ήπαρ (6.99±0.94% έναντι 45.87±2.63 για τα Sn-Cl₂-L) και υψηλή αποβολή από τα ούρα (48.08±4.03% έναντι 14.81±3.35% για τα SnCl₂-L). Η σημαντική διαφορά στην βιολογική συμπεριφορά των SnCl₂-L και T-L υποδηλώνει ότι τα γενόμενα παραπάνω λιποσώματα έχουν αποκτήσει διαφορετικές χημικές ιδιότητες επιφανείας. Όταν χρησιμοποιείται ο τρυγικός κασσίτερος δημιουργείται πιθανότατα με το τεχνήτιο ένα ενδιάμεσο σύμπλοκο το οποίο αντιδρά με τα λιποσώματα δίδοντας ένα επισημασμένο προϊόν με βιολογική συμπεριφορά διαφορετική εκείνης του ενδιάμεσου συμπλόκου ^{99m}Tc-τρυγικό τεχνήτιο όπως φαίνεται από τον Πίνακα 1.

Χαρακτηριστική ιδιότητα των T-L είναι η σημαντική κατακράτηση τους από τα νεφρά (11.57±1.93% έναντι 4.99±0.29% για το σύμπλοκο ^{99m}Tc-τρυγικό τεχνήτιο).

Παρουσία SnCl₂ είναι δυνατόν να παράγεται και ^{99m}Tc - κολοειδές τεχνήτιο. Τα βιολογικά αποτελέσματα (Πίνακας 1) δείχνουν όμως ότι τα SnCl₂-L έχουν διαφορετική βιοκατανομή εκείνης του ^{99m}Tc-κolloειδούς τεχνήτιου. Το ^{99m}Tc-TBTP εξ' αιτίας της υψηλής λιποφιλικότητάς του και δεδομένου ότι αναμιγνύεται με τα φωσφολιπίδια στην φάση παρασκευής λεπτού υμένα, δυνατόν να αποτελεί τελικά δομικό υλικό της μεμβράνης σε λιποσώματα που έχουν την ακόλουθη σύνθεση και μοριακή αναλογία (DMPC: DMPG: ^{99m}Tc-TBTP, [7:3:(3.3 X 10-5)]).

Σημαντικές είναι οι διαφορές

στην βιοκατανομή του ^{99m}Tc-TBTP και των λιποσωμάτων που προκύπτουν από την ενσωμάτωση του μορίου αυτού στη μεμβράνη τους. Τα TBTP-L έχουν συγκριτικά υψηλότερη κατακράτηση από το ήπαρ και τη σπλήνα ενώ η συγκέντρωσή τους είναι μειωμένη στο έντερο, τους πνεύμονες και τον εγκέφαλο. Από τα ευρήματα αυτά συνάγονται οι ακόλουθες ενδείξεις: εάν όπως το υποθέτουμε το ^{99m}Tc-TBTP συναρμολογείται ανάμεσα στα φωσφολιπίδια της διπλοστοιβάδας και η υψηλή λιποφιλικότητα του μορίου ^{99m}Tc-TBTP καθορίζει την θέση του στην διπλοστοιβάδα αντίστοιχα με το εν τω βάθει ευρισκόμενο λιπιδικό τμήμα των φωσφολιπιδίων, τότε λόγω του περιορισμένου μήκους του παραπάνω μορίου σχετικά με εκείνο των φωσφολιπιδίων, (14C), το ^{99m}Tc είναι προφανώς παγιδευμένο ανάμεσα στα άλλα μόρια και δεν εξέρχεται της στοιβάδας. Τελικά το φορτίο των λιποσωμάτων δεν πρέπει να αλλάζει καθ' όσον το φορτίο του παραπάνω μορίου είναι ουδέτερο, αλλά σαν συνέπεια τα TBTP-L δείχνουν διαφορετικές βιολογικές ιδιότητες από το ^{99m}Tc-TBTP και από τα υπόλοιπα λιποσώματα. Χαρακτηριστικό γνώρισμα τους είναι το υψηλό ποσοστό συγκέντρωσής τους στη σπλήνα (9.62±2.14% έναντι 2.72±0.29% και 0.18±0.02% της χορηγηθείσας δόσεως για τα SnCl₂ και T-L αντίστοιχως). Επίσης παρατηρείται ότι παρεμποδίζεται η είσοδος των ^{99m}Tc-TBTP-L στον εγκέφαλο (Λόγος εγκεφάλου/αίμα-0.67) σε αντίθεση με το ^{99m}Tc-TBTP που διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (Λόγος εγκεφάλου/αίμα=5.70). Η βιοκατανομή των ^{99m}Tc-TBTP-L συνηγορεί αφ' ενός για την in vivo σταθερότητα και αφ' ετέρου για τη συναρμολόγηση του ^{99m}Tc-TBTP σε θέση τέτοια της φωσφολιπιδικής στοιβάδας που να παρεμποδίζεται η έκφραση των χημικών ομάδων που καθορίζουν τη βιολογική συμπεριφορά του.

Από τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης συνάγονται τα ακόλουθα συμπεράσματα: η επισήμανση με ανηγμένο τεχνήτιο έτοιμων λιποσωμάτων ή η ενσωμάτωση λιπόφιλου μορίου επισημασμένου με τεχνήτιο στη μεμβράνη των λιποσωμάτων τροποποιούν την επιφάνεια και χημική σύσταση των λιποσωμάτων με αποτέλεσμα να παρατηρούνται λιποσώματα με διαφορετικές μεταξύ τους βιολογικές ιδιότητες. Οι παραπάνω δυνατότητες τροποποιήσεως των in vivo ιδιοτήτων μέσω της χημείας ενός βραχύβιου ραδιοϊσοτόπου όπως το ^{99m}Tc αποτελεί μια ενδιαφέρουσα προοπτική για την πυρηνική ιατρική.

Βιβλιογραφία

- Gregoriadis G: Liposomes as Drugs Carriers, Recent Trends and Progress. Wiley, New York, 1988.
- Gabizon A and Papahadjopoulos D: Liposome formulations with prolonged circulation time in blood and enhanced uptake by tumors. Proc. Natl Acad. Sci. 85, 949-953, 1988
- Allen TM, Hansen C and Rutledge J: Liposomes with prolonged circulation times: factors influencing uptake by reticuloendothelial and other tissues. Biochim. Biophys. Acta 981, 27-35, 1989.
- Blume G and Cevc G: Liposomes for the sustained drug release in vivo. Biochim. Biophys. Acta 1029, 91-97, 1990
- Ahkong QF, and Tilcock C: Attachment of ^{99m}Tc to lipid vesicles containing the lipophilic chelate dipalmitoylphosphatidylethanolamine-DTTA. Nucl. Med. Biol. 19, 831-840, 1992
- Berman JD: Experimental chemotherapy of leishmaniasis-a critical review. in Leishmaniasis, Chang/Bray eds. Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division) 1985.
- Caride V.J.: Technical and biological considerations on the use of radiolabeled liposomes for diagnostic imaging. Nucl. Med. Biol. 17, 35-39, 1990
- Castanheira I and Sawas - Dimopolou C: Complexes of Technetium-99m with phosphomycin, obtained by pH shifting: Biological characteristics, Whole-body Autoradiography, γ-Camera study. Nucl. Med. Biol. 20, 287-295, 1993
- Dinney CPN, Bucana CD, Utsugi T, Fidler IJ, Eschenbach von AC, Killian JJ: Therapy of spontaneous lung metastasis of murine renal adenocarcinoma by systemic administration of liposomes containing the macrophage activator CGP 31362. Cancer Res. 51, 3741-3747, 1991.
- Goto R, Kubo H, Okata S.: Liposomes prepared from synthetic amphiphiles. I. Their technetium labelling and stability. Chem. Pharm. Bull. 37, 1351-1354, 1989.
- Gregoriadis G, and Poste G. eds «Targeting of drugs», Plenum, New York, 1988
- Hagiwara A, Takahashi T, Oku N: Cancer chemotherapy administered by activated carbon particles and liposomes. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 9, 319-350, 1989
- Heath T, Bragan K, Matthey K, Lopez NG, Papahadjopoulos D.: Antibody-targeted liposomes: Development of a cell-specific drug delivery system. NATO ASI series A, Vol 82, 407-416, 1984
- Hnatowich J, Friedman B, Clancy B, Novack M: Labelling preformed liposomes with ⁶⁷Ga or ^{99m}Tc by chelation J. Nucl. Med. 22, 812-814, 1981.
- Love WG, Amos N, Williams BD, Kellaway IW: Effect of liposome surface charge on the stability of technetium (labeled with ^{99m}Tc) radiolabeled liposomes. J. Microencapsulation 6, 105-113, 1989
- Lopez-Berenstein G, Kasi L, Rossenblum MG, Haynie T, Jahns M, Glen H, Mehta R, Mavligi GM, Hersh EM: Clinical pharmacology of ^{99m}Tc-labeled liposomes in patients with cancer. Cancer Res. 44, 375-378, 1984.
- Lopez-Berenstein G and Fidler IJ, Editors of «Liposomes in the Therapy of Infectious Diseases and Cancer», Liss, New York, 1989.
- Mauk MR and Gamble RC: Preparation of lipid vesicles containing high levels of entrapped radioactive cations. J. Nucl. Med. 23, 810, 1979
- Nicolau C: Liposomes and erythrocytes as drug carriers in vivo. Bioch. Soc. Trans. 16, 917-919, 1988.
- Ogihara-Umeda I, Kojima S. and Jay M: Tumor uptake of ⁶⁷Ga-carrying liposomes. Eur. J. Nucl. Med. 11, 405-411, 1986
- Ogihara-Umeda I and Kojima S: Increased delivery of gallium-67 to tumors using serum-stable liposomes. J. Nucl. Med. 29, 516-523, 1988
- Oyen WJG, Boerman OC, Dany ETM, Storm G, van Bloois L, Koenders EB, Crommelin DJ van der Meer JWM, Corstens FHM: Evaluation of experimental colitis with In-111 labeled liposomes, leucocytes and IgG. Eur. J. Nucl. Med. 23, 1062, 1996
- Panagi Z, Sawas-Dimopolou C, Ithakissios D: In vivo discrimination of liposomes labeled with Tc-99m or I-125-clolesteryl aniline. Eur. J. Nucl. Med. 20, 998, 1993
- Panagi Z, Sawas-Dimopolou C, Augustakis K, Ithakissios D: Application of ^{99m}Tc-labelling for fast comparative screening of performed liposomes in vivo. Drug. Develop. Indust. Pharm. 22, 217-224, 1996.
- Papahadjopoulos D and Gabizon A: Liposomes targeting to tumor cells in vivo in «Targeting of drugs» edited by Gregoriadis G and Poste G. Plenum Press, New York, 1990.
- Papahadjopoulos D: Liposome formation and properties: an evolutionary profile. Bioch. Soc. Trans. 910-911, 1988
- Perez-Solar R.: Liposomes as carriers of antitumor agents: toward a clinical reality. Cancer Treat. Rev. 16, 67-82, 1989
- Πριεμπίτης Ι.: Μικτά σύμπλοκα του τεχνήτιου (V): Σύνοψη, ανάλυση και βιολογική αξιολόγησή τους ως πιθανών ραδιοφάρμακων του εγκεφάλου. Διδακτορική διατριβή, Αθήνα 1995.
- Presant CA, Kionski G, Crossley R: 111 In-labeled liposomes for tumor imaging: clinical results of the international liposome imaging study. J. Liposome Res. 1, 431-436, 1990.
- Roerdink FH and Kroon AM: «Drug Carrier Systems». Wiley, New York, 1989
- Sawas-Dimopolou C, Panagi Z, Ithakissios D, Paleos CM: Preparation, characterization and biodistribution of a mixed ¹³¹I-Hippuran loaded liposome system. In «Trends in Colloid and Interface Science VII». Lagner P. and Glatter O, editors. Springer-Verlag, New York 330-332, 1993.
- Σάββα-Δημοπούλου Χ, Βλαχογιάννης Α, Μιτσάκου Θ, Ανδροπούλου Δ, Μαργαρίτης Α.: Συγκριτική μελέτη της βιοκατανομής πολυελασματικών και μονοελασματικών DRPNC-κουσπίδιων επισημασμένα με τεχνήτιο- 99m 5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πυρηνικής Ιατρικής. Πάτρα 9-10 Μαρτίου 1996.
- Sawas-Dimopolou C, Dimopolou S, Archimandriti M. A polygonal system of nanovesicles labelled with ^{99m}Tc. Biodistribution studies in mice. 7th Conference on Colloid Chemistry. Ουγγαρία, 23-26, Οκτωβρίου 1996. Progress in Colloid and Polymer Science. Υπό δημοσίευση.
- Schumacher D: Anticancer drug design 3, 177-183, 1988
- Sculier JP, Coune A, Meunier F, Brassinne C, Laduron C, Hollaert C, Colette N, Heymans C, Klasterky J: Pilot study of amphotericin B entrapped in sonicated liposomes in cancer patients with fungal infections. Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 24, 527-538, 1988.
- Seltzer SE: Liposomes in diagnostic imaging. In «Liposomes as Drug Carriers» Gregoriadis G editor. Wiley, New York, 509-525, 1988
- Szoka F and Papahadjopoulos D: Comparative properties and methods of preparation of lipid vesicles (liposomes). Ann. Rev. Biophys. Bioeng. 9, 467-508, 1980.
- Tilcock C, Ahkong QF, Fisher D: ^{99m}Tc-labeling of lipid vesicles containing the lipophilic chelator PE-DTTA: effect on tin to chelate ratio, chelate content and surface polymer on labeling efficiency and biodistribution behavior. Nucl. Med. Biol. 21, 89-96, 1994
- Tilcock C, Yap M, Szucs M, Utkhed D: PEG-coated vesicles with encapsulated technetium-99m as blood agents for nuclear medicine. Nucl. Med. Biol. 21, 165-170, 1994.
- Woodle MC: ⁶⁷-Gallium labeled liposomes with prolonged circulation: preparation and potential as nuclear imaging agents. Med. Biol. 20, 149-155, 1993

**Συμπόσιο:**

**περί τη Γνησιότητα και
Νόθευση Τροφίμων,
η Αναλυτική Προσέγγιση**

24-26 Σεπτεμβρίου 1997, Ιντερλάκεν, Ελβετία

Στα πλαίσια της έκθεσης συσκευασία '97,
η ΕΕΧ διοργανώνει την Τρίτη 25/2/97
και ώρα 10:30 ημερίδα με θέμα:
«Οικολογική συσκευασία καταναλωτικών αγαθών
και τροφίμων». Τη διοργάνωση έχει αναλάβει το τμή-
μα τροφίμων της ΕΕΧ. Επιστημονική Επιτροπή:
Κων/να Τζιά, Ειρήνη Χατζηδάκη (Τμήμα Τροφίμων ΕΕΧ)
Αλέξης Χρήστου (Περιφερειακό Τμήμα Αττικής και Κυ-
κλάδων ΕΕΧ), Γιώργος Σειραγάκης (Δ.Ε.ΕΕΧ)
Αναλυτικό πρόγραμμα θα δημοσιευτεί
στο επόμενο τεύχος.

Πληροφορίες κα Τσιμπογιάννη
(ΕΕΧ τηλ. 3821254, 3832151)
κος Τριανταφύλλου (Κλαδικές Εμπορικές Εκθέσεις,
τηλ. 6844961-2)

ΠΡΟΚΗΡΥΞΗ ΒΡΑΒΕΙΩΝ

για επιστημονικές εργασίες στον τομέα των
χρωμάτων επίκρισης και των εφαρμογών τους

Το Τμήμα Χρώματα-Βερνίκια-Μελάνια της Ένωσης Ελλήνων Χημικών
προκηρύσσει βραβεία σε νέους επιστήμονες για τις πιο καλές ερευνητι-
κές εργασίες στον τομέα των χρωμάτων επίκρισης και των εφαρμογών
τους.

Οι εργασίες θα πρέπει να είναι πρωτότυπες και να έχουν δημοσιευτεί
ή γίνει δεκτές για δημοσίευση σε επιστημονικά περιοδικά ή για ανακοί-
νωση σε επιστημονικά συνέδρια. Βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις δε γίνο-
νται δεκτές.

Για να γίνει δεκτή εργασία για κρίση πρέπει:

1. Ο υποψήφιος ή οι υποψήφιοι να είναι ηλικίας ως και 35 ετών.
2. Ο υποψήφιος ή οι υποψήφιοι να είναι Έλληνες υπήκοοι ή ομοεθνείς.
3. Η εργασία να έχει εκπονηθεί σε εκπαιδευτικό ή ερευνητικό ίδρυμα,
βιομηχανία ή εργαστήριο, που να βρίσκεται μέσα στα όρια της ελληνικής
επικράτειας ή της Κύπρου.

4. Η εργασία να υποβληθεί πλήρως στην ελληνική γλώσσα.

Η Επιτροπή Κρίσης είναι τριμελής και αποτελείται από τον Πρόεδρο
του Τμήματος Χ-Β-Μ της ΕΕΧ, έναν καθηγητή ΑΕΙ και ένα μέλος που ορί-
ζεται από το Σύνδεσμο Βιομηχανών Χρωμάτων. Τα μέλη της Επιτροπής
Κρίσης, κατά την πρώτη συνεδρίαση της Επιτροπής εκλέγουν έναν εξου-
σιώδη ως Πρόεδρο.

Η Επιτροπή είναι αδέσμευτη στην κρίση της, οι αποφάσεις της είναι
απολυτοκρατικές και αμετάκλητες και λαμβάνονται κατά πλειοψηφία.

Η Επιτροπή μπορεί να αποφασίσει να μην απονεμίσει κάποιο βραβείο
ή και όλα.

Τα βραβεία είναι χρηματικά ως:

1ο Βραβείο 500.000 δρχ.

2ο Βραβείο 300.000 δρχ.

3ο Βραβείο 200.000 δρχ.

και συνοδεύονται από τιμητικό Δίπλωμα σε περγαμηνή που αναφέρει
κάθε τι σχετικό με την βράβευση, το ή τα ονόματα των βραβευόμενων
και τον φορέα στον οποίο εκπονήθηκε η εργασία.

Αιτήσεις για συμμετοχή πρέπει να κατατεθούν στο Τμήμα Χρώματα -
Βερνίκια - Μελάνια της ΕΕΧ, υπόψη του Προέδρου του Τμήματος, στη Δι-
εύθυνση: Κάνιγγος 27, 106 82 Αθήνα, τηλ.: 3821 524 - τηλεομοιοτυπία:
3833597

Στην αίτηση πρέπει να δηλώνεται ότι ο υποψήφιος ή οι υποψήφιοι α-
ποδέχονται εκ των προτέρων κάθε απόφαση της Επιτροπής Κρίσεως και
να συνοδεύεται αυτή από:

α) 5 αντίτυπα της εργασίας

β) Βιογραφικό ή βιογραφικά υποψηφίων

γ) Ληξιαρχική πράξη γέννησης ή Πιστοποιητικό Δήμου ή Κοινότητας,
στην οποία να φαίνεται το έτος γέννησης του υποψηφίου ή των υποψη-
φίων.

δ) Πιστοποιητικό ιθαγένειας, αν δεν προκύπτει από τον προηγούμενο.

ε) Βεβαίωση του φορέα ότι η εργασία εκπονήθηκε στις εγκαταστάσεις
του.

Οι αιτήσεις υποψηφιότητας πρέπει να υποβληθούν ως τις 31 Ιανουα-
ρίου 1997.

Τα βραβεία θα απονεμηθούν την Άνοιξη του 1997, κατά τη διάρκεια
του 6ου Συμποσίου Χρωμάτων.

Αθήνα, Μάιος 1995

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΧΡΩΜΑΤΑ - ΒΕΡΝΙΚΙΑ - ΜΕΛΑΝΙΑ ΕΕΧ
Κ. ΑΠΟΣΤΟΛΑΚΗΣ

Προσκαλεσμένοι ομιλητές

1. Νομικές πλευρές και ο ρόλος της ανάλυσης τροφίμων
(M. Walsh, IRL)
2. Γνησιότητα Κρέατος, Νόθευση Προϊόντων από Κρέας
(G. Wijnngaards, NL)
3. Νόθευση Γάλακτος και Γαλακτοκομικών Προϊόντων
(P. Resmini, I)
4. Φυτικά Προϊόντα, Νόθευση Καρυκευμάτων και Αρωμάτων
(A. Mosandi, D)
5. Γνησιότητα Ελαιολάδου (M. Lees, F)
6. Νόθευση Χυμών Οπωρών (S. Page, USA)
7. Χρωματογραφία Υδατανθράκων για την Ανίχνευση Νοθείας
(J. Prodollet, CH)
8. Η χημική ταξινόμηση ως κλειδί για τον έλεγχο της γνησιότητας
(F, Lambein, B)

Πρόσκληση για ανακοινώσεις

Πρόσκληση για ανακοινώσεις στο πεδίο της ανάλυσης των
τροφίμων που σχετίζονται με το θέμα του συμποσίου. Οι αναρ-
τημένες (γραπτές) και οι προφορικές ανακοινώσεις θεωρούνται
ίσης αξίας. Η τελική απόφαση για τις προφορικές και αναρτημέ-
νες ανακοινώσεις θα ληφθεί από Επιστημονική Επιτροπή τον Ια-
νουάριο 1997. Οι συγγραφείς θα ενημερωθούν το Μάρτιο 1997.

Περιλήψεις μιας σελίδας που θα περιλαμβάνουν την πειραμα-
τική εργασία και τ' αποτελέσματα πρέπει να αποσταλούν πριν
από την 31 Δεκεμβρίου 1996 στον:

Prof. Dr. Werner Pfannhauser
Institut für Biochemie und Lebensmittelchemie
Technische Universität Graz, Petergasse 12/2
A-8010 Graz, Austria

Εάν επιθυμείτε να λάβετε τη δεύτερη εγκύκλιο που θα κυκλο-
φορήσει την άνοιξη 1997, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με
τον Dr. Reto Battaglia, Migros Laboratories,
P.O. Box 266, CH-8031 Zürich, Switzerland,
Phone +41 1 277 3140, Fax +41 1 277 3170
E-mail: Reto. Battaglia @ mgb. migro inet.ch

Στα ΧΧΙΕ, Νο11/Νοεμβρίου 1996, σελ. 634, «ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ
ΑΝΩΤΕΡΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΣΤΗ ΧΗΜΕΙΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ» παραλήφθηκε η δι-
εύθυνση του καθηγητή Dr. Adriaan Ruiter: Department of Science of
Food of Animal Origin, Faculty of Veterinary Medicine, University of
Utrecht, NL-3508, TD Utrecht, The Netherlands, προς τον οποίο πρέπει
να υπευθύνεται η αλληλογραφία.



EuroResidue III - Third conference on residues of veterinary drugs in food (FECS no. 213) Veldhoven (The Netherlands), 6-8 May 1996

In 1990 and 1993, the EuroResidue I and II conferences were organized in The Netherlands with the aim to cover all aspects related to residues of veterinary drugs with special emphasis on recent developments and applications of various analytical techniques. The WPFC* decided that a third EuroResidue conference should be held in 1996, again in the Netherlands. The scope of ER III was broader than in 1990 and 1993, as a result of the cooperation with the EU Community Reference Laboratories for residues (CRLs) and with Professor C. Van Peteghem who organized the Ghent conferences on anabolics in 1988, 1990, 1992, and 1994. Anabolic and other growth promoters were included now, and much attention was focused upon quality assurance in inspection systems. The last-mentioned field was highlighted by several speakers from the European Commission and from the CRLs. Apart from this, experts from the USA and Canada were invited to report on the way in which drug residue monitoring is planned and performed overseas.

Nearly 200 abstracts were submitted to the Scientific Committee of the conference, of which 165 appeared in the programme either as an oral or as a poster presentation. About 45 presentations were devoted to anabolics, corticosteroids and beta agonists. The majority of the contributions, however, reported studies on antibacterial drugs. Like in the other conferences, considerable attention was paid to pharmacokinetic aspects as well. The large amount

Δημοσιεύονται οι ακόλουθες τρεις αναφορές από πρόσφατες συναντήσεις που οργανώθηκαν από την Ομοσπονδία Ευρωπαϊκών Χημικών Εταιρειών - Τμήμα Χημείας Τροφίμων (FECS - FCD):

1) Euro Residue III - 3ο Συνέδριο με θέμα:

«Υπολείμματα Κτηνιατρικών Φαρμάκων σε Τρόφιμα», Βελντχόβεν, Ολλανδία, 6-8/5/96,

2) Συμπόσιο με θέμα: «Διασφάλιση Ποιότητας σε Εργαστήρια Τροφίμων», Λισαβόνα, 15-17/9/96 και

3) Συνέδριο με θέμα «Χημικές Αντιδράσεις σε Τρόφιμα III», Πράγα, 25-27/9/96.

Εκπρόσωπος Κ. Γκέγκιου

of contributions stressed the function of the EuroResidue conferences as a forum where all aspects regarding veterinary drug residues can be discussed and information can be exchanged.

The conference, which attracted 388 subscribers from many countries in and outside Europe, was opened by Mrs. Erica Terpstra, the Netherlands State Secretary of Health, Welfare and Sports. She stressed the need for international cooperation with regard to the protection of public health, to which the EuroResidue conferences also contribute.

The conference was shaded by the decease of Dr. Nel Haagsma who was the driving force behind the EuroResidue conferences. She was commemorated with a moment of silence.

Seven speakers were invited to present their view on the following topics:

Antimicrobials - a strategy for linking screening and confirmatory methods;

Recent developments in methods for residue control of some growth promoting substances; The use of in vitro systems in metabolism and safety studies; MS-MS- applications and tentative quality criteria; Bound residues - developments on their release from matrices and methods of analysis; Biosensors and their potential applications; and Analysis of drug residues in fish. Further, the programme included a plenary workshop on validation and recovery, and a general discussion on consumer perception of residues and on self-control systems. Reports of these discussions will be published as an appendix to the Proceedings.

It was agreed that the next EuroResidue conference will be held in 2000, again in the Netherlands, and that the WPFC will contribute

to the Ghent conference which is scheduled in 1998 in Bruges. It was also agreed that the EuroResidue conferences and the Ghent conferences will be held alternately every two years. The Proceedings of the conference (ISBN 90-6159-023-X), consisting of two volumes with in total 1000 pages, can be regarded as a document that provides ample information on a number of topics with respect to veterinary drug residues in food of animal origin. They contain all contributions to ER III, author and subject indexes and the programme. Contributions are listed alphabetically but, for convenience's sake, are also classified into nine categories.

Copies of the Proceedings can be obtained by deposition of Hfl. 125, plus Hfl. 15 for transfer costs, to the RABO Bank, De Bilt, The Netherlands (account number 30.83.85.217 in the name of A. Rüter inz. Proceedings Euroresidue). After receipt of this sum the Proceedings will be mailed to the address given in a separate letter. A limited number of the Proceedings of EuroResidue II is still available for which an additional Hfl. 75 have to be paid.

Symposium «Quality Assurance in Food Laboratories»

Lisbon, 15th-17th September 1996 [FECS Event No. 216]

Some ninety participants gathered at the National Institute for Engineering and Industrial Technology (INETI) in Lisbon for this conference, which dealt with quality assurance in and for food laboratories and the importance of mutual recognition systems. This was the first ever event on this subject and was organized by the Institute of Biotechnology, INETI, on behalf of the FECS Food Chemistry Division, FECS Analytical Division and AOAC International,

Europe Section. The conference was formally opened by Professor Freire de Sousa, Secretary of State for Competitiveness and International Relations, and delegates from 18 countries were welcomed by Professor Barata Marques, Director of INETI.

The conference was structured in three sessions. The first was devoted to Quality Assurance Systems and Industry and Quality Control Labors, the second to Assessment Systems across Europe - Accreditation and Certification; and the third to Trends and Activities for Harmonization.

The opening presentation of A. Boehnke (European Commission, DG XII), read in absence by J. Emphis, emphasized the commitment to quality assurance in the laboratory through the Commission's Standards, Measurement and Testing [SMT] Programme. Themes in the ongoing SMT Programme were reviewed and opportunities for proposals from industry and SMEs, public and private research organizations described.

H. van't Klooster (RIVM, the Netherlands) spoke on «The Common Care of QA Standards for Analytical Chemical Laboratories»; he emphasized that only minor differences exist between EN 45001 and ISO Guide 25, and that the former explicitly considers the laboratory's competence. As a result of discussions between the OECD Panel on GLP and EDL (European Cooperation for Accreditation of Laboratories), there is a realistic possibility of combining EN 45001 and OECD-GLP. Ph. Lienart (Roquett Labo, France) offered a French industrial perspective in his talk «Industries, Experience - Certification and Accreditation». Addressing documentation, he advised «Write what you do - do what you write» and «check you have done what you have written». He

* Working Party of Food Chemistry, παλαιά ονομασία του Τμήματος Χημείας Τροφίμων FCD.

entered a particular plea for the elaboration of validated and practically usable methods.

K.W. Mandelatz (Interlabor Belp AG, Switzerland) described his experiences using EN 45001 and GLP in a single laboratory. He concluded that whilst a commercial laboratory could introduce both systems, it would have to pay twice the price for establishing and maintaining these systems.

The second session focused on examples of accreditation and certification from across Europe. VP Martin (IPQ, Portugal), stressed accreditation and certification in Portugal within an overview of that country's System for Quality (SPQ). Reference was also made to the EAL P1 paper on mutual recognition agreements.

H. Beenaert (IHE, Belgium) provided an insight into the accreditation of food laboratories in Belgium. Nineteen of the 110 laboratories which had requested accreditation were in the food area, and nine had already been accredited. Costs for accreditation ranged between 50.000-300.000 BEF for the entire procedure.

M. Zupanc (Kos, Slovenia), in paper read by Professor F. Camoes (Portugal), detailed the organization of accreditation and GLP in Slovenia, as supervised by the Ministry of Standards and Metrology.

Finally A. Nilsson (National Food Administration, Sweden) considered problems and advantages associated with QA and accreditation of food laboratory. He indicated that the main advantages lay in the improvement of analytical quality and in providing results which more effectively address the needs of the customers.

The third session was introduced by R. Visiers (EAL/RELE, France) who spoke on «Mutual Recognition of Accreditation Systems - A Tool to Build up the International Market». He traced the route from protectionism to a free and common European market and indicated the importance of cooperation between EAL, CEN/ENELEC and other bodies for achieving a new dimension in the future.

A round table discussion chaired by R. Battaglia (Chairman, FECS - WPFC), brought together

H.-P. Ischi (SAS, Switzerland), R. Wood (FSL, United Kingdom), M.C. Walsh (Ireland), A. Severo (INETI, Portugal), R. Stadler (Nestlé, Switzerland), R. Ring (HSB, Hungary) and J. Schulz (AKS, Germany). The Chairman pointed out problems in mutual recognition originating from different standards and methodologies. Dr. Wood pointed out the stepwise approaches in Code Alimentarius and the norms which WTO relies on, and European QA programmes. He emphasized that the analysts' freedom would be maintained by setting effective and professional criteria rather than supporting perceptions of methods in food analysis. The discussion identified proficiency testing as significant element of QA; in this respect SRM is of prime importance in respect of tractability of results. In Dr. Stadler's view, accreditation was a management tool for laboratories, with the certificate having the «added value». He emphasized that accreditation must include the whole laboratory and not just a part. However, he was of the opinion that research laboratories did not require accreditation. Dr. Walsh focused on EURACHEM activities and the assistance which they could provide in editing and updating guides, and in providing expertise and training. Dr. Ischi reiterated that accreditation is the formal recognition part a test laboratory will/has carried out a competent analysis. EAL provides guidelines and offers help to improve a laboratory's competence. Dr. Ring concluded an overview of actively in C/E Europe with a plea for greater cooperation on the European level. Mr. Schulz was firmly of the opinion that flexibility was central to good analytical performance and that the expert should be available to offer critical assessments of analytical data.

The need for more and better regulations on sampling was stressed. Concern was also expressed over financial burdens of accreditation and maintenance of a QA system. Typically 20-25% of a laboratory's turnover would be spent on QA in the first 12 months, this being reduced to 5-10% per annum thereafter. There was agreement that the main achievements and advantages of successfully

implementing a QA system were the enhanced practical sense of quality throughout the organization, higher professional competence, reduced complaints and greater self-confidence amongst analytical staff. In summarizing, Dr. Battaglia admitted that there were frequently bureaucratic problems, that implementation was costly and end benefits were often intangible but that improved performance and reliability was the goal.

As mentioned above this was the first FECS event addressing Quality Assurance, and in thanking INETI and the audience, Dr. Battaglia concluded that it had been a success. Candido dos Santos (IPQ, Portugal) was pleased that this initial meeting had been held in Portugal and restated the Portuguese government's efforts and commitment to quality assurance and control. He officially closed a meeting which all participants agreed had been stimulating and expertly organized by INETI and the organizing committee, headed by José Empis.

CHEMICAL REACTIONS IN FOOD III

The latest event organised by the Federation European Chemical Societies, Division of Food Chemistry, together with Czech Chemical Society, Division of Food and Agricultural Chemistry took place in Prague, September 25-27, 1996. One hundred and twenty participants from nineteen different countries attended the meeting held at the Center of Post-Graduate and Management Studies in the Capital of Czech Republic. Staff of the Department of Food Chemistry and Analysis, Institute of Chemical Technology and the Food Research Institute in helped with the organisation and ensured a smooth - running programme throughout.

Under the overall direction of Professor Jiri Davidek, Professor Jan Velisek and Ing. Marie Holasova the conference staged twenty four lectures and fifty one poster presentations and all delegated received the proceedings and a list of participants on registration. This was facilitated by the organisers' policy of accepting last minute poster communications until September 1st. The proceedings*

contain the plenary lectures and oral communication, poster presentations (including last minute posters) and table of contents and author subject indexes.

The four symposium sections dealing with reactions of polyphenols (Prof Galensa and Assoc. Prof. Engelhard «Reactions and effects of polyphenols in different foods»), proteins (Dr. Johnston «High pressure-a new frontier in food chemistry»), lipids (Prof. Pokorny «Changes in natural lipophilic antioxidants during food processing and storage») and Maillard reactions (Dr. van Dijk «Effect of processing on cell wall constituents and saccharides») provided the main themes of the conference. All posters were displayed throughout the conference, with ample time for discussion during the morning and afternoon breaks and lunch time.

Posters were divided into seven groups: Proteins; Saccharides; Lipids; Vitamins; Food; Flavours and Colours; Food Additives and contaminants; now practice in DFC meetings, a prize was awarded by the Scientific Committee for the best poster presentations. This provided a very difficult exercise, but eventually prize (free ticket for EURO FOOD CHEM IX, which will be held from 24 to 26 September 1997 in Interlaken, Switzerland) was awarded to the authors of a paper on «Volatile flavour - active compounds arising from alliin and deoxyalliin» [Kubec R., Dolezal M. and Velisek J., from Institute of Chemical Technology, Department of Food Chemistry and Analysis Prague].

The conference was of a high scientific and technological standard, providing ample opportunities for the interchange of scientific information and discussion of specific topics of interest to participants.

Later in the programme, the participants had the possibility to attend the brewery museum in Pilsen and enjoyed an excursion to the world famous Pilsner Brewery «Prazdroj», where organoleptic studies were undertaken.

* Copies of the Proceedings are available and may be ordered directly from M. Holasova, Food Research Institute, Radiova 7, CZ-102 31 Prague 10, Czech Republic.

6ο ΕΠΙΜΟΡΦΩΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ

ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΤΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ ΣΤΗ ΔΕΥΤΕΡΟΒΑΘΜΙΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Ανακοίνωση του Τμήματος Παιδείας και Χημικής Εκπαίδευσης

Πραγματοποιήθηκε στην Αθήνα στις 23 και 24 Νοεμβρίου, στο Τμήμα Χημείας στην Πανεπιστημιούπολη Ζωγράφου, το 6ο Επιμορφωτικό Σεμινάριο της Ε.Ε.Χ.

Το παρακολούθησαν περισσότεροι από 400 συνάδελφοι. Χαρακτηριστικά του ενδιαφέροντος που παρουσίασε είναι ότι παρακολούθησαν πολύ περισσότεροι από 100 (εκατό) συνάδελφοι από την περιφέρεια και μάλιστα από ακριτικές περιοχές.

Η ομολογούμενη μεγάλη επιτυχία μπορεί να αποδοθεί:

- Στην παράδοση που έχει δημιουργήσει το ΤΠΧΕ με τα προηγούμενα πέντε Σεμινάρια.

- Η χορήγηση μιας μέρας Εκπαιδευτικής άδειας από μέρος του ΥΠΕΠΘ.

- Η επιτυχημένη θεματολογία και η καλή οργάνωση.

Το μήνυμα από τη μεγάλη προσέλευση στα Σεμινάρια του Τμήματος Παιδείας είναι ότι οι συνάδελφοι στην Εκπαίδευση έχουν ανάγκη και επιθυμία για συνεχή επιμόρφωση με στόχο την καλύτερη απόδοση στο διδακτικό και επιστημονικό έργο τους. Γι' αυτό ζητούν από την Ένωση να αναλάβει την οργάνωση ανάλογων Σεμιναρίων και σε άλλα κέντρα εκτός των Αθηνών.

Το Δ.Σ. του ΤΠΧΕ επιθυμεί από τους συναδέλφους όχι μόνο την ενεργή συμμετοχή τους στα επόμενα σεμινάρια, αλλά και την πρόταση θεματολογίας που τους απασχολεί.

Την έναρξη των εργασιών του Σεμιναρίου έκανε ο πρόεδρος του Δ.Σ. κ. Ανδρέας Παπαγεωργίου.

Εκ μέρους του Δ.Σ. του Τ.Π. και Χ.Ε. σας καλωσορίζουμε στο 6ο Επιμορφωτικό Σεμινάριο της Ε.Ε.Χ.

Έχει πια καθιερωθεί να οργανώνεται από την Ε.Ε.Χ. το Ετήσιο Επιμορφωτικό Σεμινάριο. Χρειάζεται όμως, χρόνο με χρόνο, να πετυχαίνουμε κάποιο ποιοτικό άλμα. Προς αυτήν την κατεύθυνση ενεργούμε, διευρύνοντας τη θεματολογία και επιλέγοντας τα θέματα, μερικά από τα οποία έχουν προταθεί από αρκετούς συναδέλφους, που παρακολούθησαν προηγούμενα Σεμινάρια.

Παν/κοί Δάσκαλοι και συνάδελφοι της Μ.Ε. με προθυμία έρχο-

νται αρωγοί σ' αυτό μας το έργο, και από τη θέση αυτή θερμά τους ευχαριστούμε.

Έχουμε τη γνώμη ότι ανάλογα Επιμορφωτικά Σεμινάρια μπορούν και πρέπει να γίνονται και σε άλλες πόλεις εκτός από την Αθήνα.

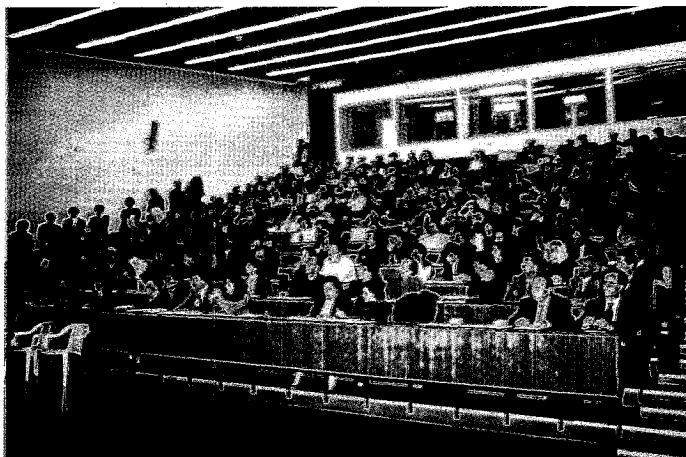
Έχω κατ' επανάληψη προτείνει, τόσο με την ευκαιρία των Σ.τ.Α. της Ε.Ε.Χ. όσο και σε τηλεφωνικές επικοινωνίες και προσωπικές επαφές που είχα με συναδέλφους των Περιφερειακών Τμημάτων να αναλάβουν την οργάνωση Σεμιναρίων, εκπαιδευτικού χαρακτήρα στην περιφέρειά τους, έτσι ώστε να μπορούν σχετικά ευκολότερα να τα παρακολουθούν οι εκεί ευρισκόμενοι συνάδελφοι.

Από την πλευρά της ΕΕΧ έχουν γίνει ενέργειες προς το Υπ. Παι-

δομα δασκάλους και καθηγητές που θα μπορούν να χρησιμοποιούν και εφαρμόζουν τα μέσα διδασκαλίας. Αυτό σημαίνει ότι έχουν κατανοήσει βαθιά το περιεχόμενο του μαθήματος, καθώς και το βαθύτερο σκοπό και το σχεδιασμό του προγράμματος. Η δεύτερη προϋπόθεση είναι αδύνατο να υπάρξει χωρίς την πρώτη.

Arnold B. Arons (?)

Είναι ευρέως αποδεκτό, ότι στην επίτευξη των εκπαιδευτικών στόχων των μαθημάτων των Φυσικών Επιστημών και όχι μόνο, σημαντικό ρόλο παίζει ο δάσκαλος. Κατά συνέπεια η επιμόρφωση των εκπαιδευτικών, η οποία θα τους ενημερώσει στις σύγχρονες θεωρητικές απόψεις, θα τους δώσει



ΦΩΤΟ: Κ. Καφετζόπουλος

δείας να αναλάβει το σχετικά, μικρό άλλωστε, κόστος αυτών των εκδηλώσεων και να εγκρίνει τη χορήγηση εκπαιδευτικής άδειας στους επιθυμούντες να τις παρακολουθήσουν. Το μόνο που κατορθώθηκε μέχρι σήμερα είναι για πρώτη φορά εφέτος να δοθεί μονήμερη Εκπαιδευτική άδεια, αλλά και καμιά άλλη οικονομική υποστήριξη, ούτε σ' αυτούς, ούτε και για την οργάνωση του Σεμιναρίου (κατ' αυτόν τον τρόπο θ' αποφεύγαμε το «χαράτσι» με το οποίο και με λύπη μας σας επιβαρύνουμε).

Επιμορφωτικές ανάγκες καθηγητών Φυσικών Επιστημών της Δευτεροβάθμιας Εκπαίδευσης

Σαραντόπουλος Παναγιώτης
Καθηγητής ΔΕ - Χημικός (*)
(Μέλος ΔΣ του ΤΠΧΕ της ΕΕΧ)

Αν θέλουμε να εφαρμόσουμε με επιτυχία βελτιωμένα προγράμματα σπουδών πρέπει να διαθέ-

πρακτικές γνώσεις άμεσα εκμεταλλεύσιμες στο σχολικό περιβάλλον, θα τους μιήσει στην ψυχοπαιδαγωγική έρευνα, θα τους γνωρίσει μοντέλα και τεχνικές αναγνώρισης μαθησιακών δυσκολιών κ.λ.π., καθίσταται επιβεβλημένη.

Τη σημασία της επιμόρφωσης την έχουν ήδη, συνειδητοποιήσει και οι ίδιοι οι εκπαιδευτικοί, οι οποίοι και προστρέχουν οικειοθελώς(?) να ενταχθούν σε ανάλογα επιμορφωτικά προγράμματα. Πρόσφατο παράδειγμα αποτελεί η αθρόα και ενεργή συμμετοχή των καθηγητών Φυσικών Επιστημών στο 6ο Επιμορφωτικό Σεμινάριο, το οποίο διοργάνωσε το Τμήμα Παιδείας και Χημικής Εκπαίδευσης της Ένωσης Ελλήνων Χημικών. Σ' αυτήν ακριβώς τη συμμετοχή στηρίζεται και η παρούσα εργασία, η οποία μέσω των απαντήσεων των συμμετασχόντων, σε σχετικό ερωτηματολόγιο, προσαθεί να διερευνηθεί το είδος

των θεμάτων, στο οποίο επιθυμούν να επιμορφωθούν οι καθηγητές Φυσικών Επιστημών Δ.Ε. και ειδικότερα αυτοί που διδάσκουν το μάθημα της Χημείας.

6ο Επιμορφωτικό Σεμινάριο

Πριν προβούμε στην επεξεργασία των ευρημάτων του ερωτηματολογίου, κρίνουμε απαραίτητο να αναφερθούμε σε μερικά στοιχεία αφορώντα το 6ο ΕΣ.

Το 6ο Επιμορφωτικό Σεμινάριο του ΤΠΧΕ της ΕΕΧ, με το καθιερωμένο πλέον θέμα: «Διδακτική της Χημείας στη Δευτεροβάθμια Εκπαίδευση» παρακολούθησαν 325 καθηγητές του κλάδου ΠΕ4, όπως προκύπτει από τις σχετικές αποδείξεις συμμετοχής. Αν ληφθεί δε υπόψη η πληρότητα του αμφιθεάτρου, που σημειώθηκε σε μερικές συνεδρίες και συμπεριληφθεί ο αριθμός των προσκεκλημένων, μπορούμε να πούμε με βεβαιότητα ότι το παρακολούθησαν πλέον των 400 ατόμων.

Η πλειοψηφία των συμμετασχόντων προέρχονταν από την ευρύτερη περιφέρεια των Αθηνών, με σημαντική όμως εκπροσώπηση της Επαρχίας, και μάλιστα απομακρυσμένων περιοχών. Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι υπήρξαν συμμετοχές από Αλεξανδρούπολη, Κομοτηνή, Κιλκίς, Θεσσαλονίκη, Ηγουμενίτσα, Παραμυθιά, Σκιάθο, Κύθηρα, Αμοργό, Ιο, Κρήτη κ.α.

Η μεγάλη αυτή συμμετοχή, μπορεί να αποδοθεί στους παρακάτω λόγους:

- στην έγκαιρη ενημέρωση
- στην δυνατότητα χορήγησης στους συμμετέχοντες, άδειας μίας ημέρας
- στην χαμηλή τιμή συμμετοχής (2.000 δρχ.) και
- στην θεματολογία του Σεμιναρίου, η οποία και είχε προσαρμοσθεί κατά μεγάλο μέρος στις προτιμήσεις των καθηγητών, έτσι όπως αυτές εκφράστηκαν σε σχετικό ερωτηματολόγιο του προηγούμενου(4)

Ερωτηματολόγιο

Το ερωτηματολόγιο συντάχθηκε από τον γράφοντα, και καταβλήθηκε προσπάθεια να ικανοποιεί τις γενικές αρχές και κανόνες που διέπουν την σύνταξη ερευνητικών ερωτηματολογίων (5). Τέθηκε υπόψη του ΔΣ του ΤΠΧΕ της ΕΕΧ και εγκρίθηκε, χωρίς σημαντικές τροποποιήσεις.

Απευθυνόταν κατά κύριο λόγο στους καθηγητές της Δευτεροβάθμιας Εκπαίδευσης, οι οποίοι

συμμετείχαν στο 6ο ΕΣ, και τους καλούσε να το συμπληρώσουν επώνυμα ή ανώνυμα κατά την κρίση τους, με σκοπό, τα τυχόν ευρήματά του, να αξιοποιηθούν από το ΤΠΧΕ της ΕΕΧ, στην κατάρτιση επιμορφωτικών προγραμμάτων, στο πλαίσιο του Β' ΚΠΣ/ΕΠΕΑΚ(6).

Εκτός των πληροφοριακών στοιχείων (ειδικότητα, σχολείο, χρόνια στην εκπαίδευση) περιελάμβανε ερωτήσεις κλειστού τύπου, οι οποίες αναφέρονταν σε τι είδους θέματα (συγκεκριμένα) επιθυμούσαν να επιμορφωθούν (ή επιστημονικά ή και μεθοδολογικά) καθώς και το είδος (χρονική διάρκεια) του επιμορφωτικού προγράμματος. Ειδικότερα οι θεματικές ενότητες χημικού περιεχομένου, καθώς και τα παιδαγωγικού-ψυχολογικού περιεχομένου θέματα, είχαν εξαχθεί τόσο από τα ισχύοντα αναλυτικά προγράμματα Λυκείου, όσο και από τις ενδεικτικές απαντήσεις (σε ανοικτού τύπου ερωτήσεις), στο ερωτηματολόγιο του προηγούμενου Σεμιναρίου (4).

Το ερωτηματολόγιο συμπλήρωσαν και επέστρεψαν μετά τη λήξη του Σεμιναρίου 141 καθηγητές (ποσοστό επιστραφέντων 43,3%), των οποίων η κατανομή ανά ειδικότητα και ετών υπηρεσίας στην Εκπαίδευση, φαίνεται στον παρακάτω πίνακα 1.

Ευρήματα - Συμπεράσματα

Οι θεματικές ενότητες της Χη-

Πίν. 1 Κατανομή 141 καθηγητών, ανά ειδικότητα και ετών υπηρεσίας στην Εκπ/ση

Έτη Υπηρεσίας στην Εκπ/ση	ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΕΣ					Σύνολο
	Χημικοί	Φυσικοί	Γεωλόγοι	Βιολόγοι	Φυσιολογιστές	
≤ των 10 ετών	40	24	6	5	0	75 53,2%
≥ των 10 ετών	34	22	3	3	4	66 46,8%
Σύνολο	74 52,5%	46 32,6%	9 6,4%	8 5,7%	4 2,8%	141

μείας, στις οποίες κλήθηκαν οι 141 καθηγητές του δείγματός μας να εκδηλώσουν την προτίμησή τους για ενημέρωση (ή επιστημονική ή και μεθοδολογική-διδασκτική) φαίνονται στον πίνακα 2.

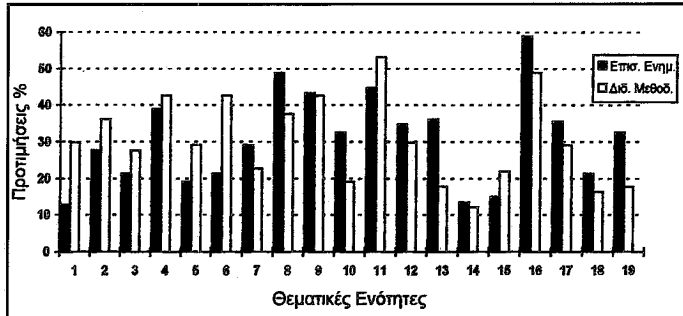
Η ποσοστιαία κατανομή των προτιμήσεων του συνόλου των καθηγητών φαίνεται στο σχήμα 1.

Η κατανομή των προτιμήσεων των καθηγητών δεν διαφοροποιείται σημαντικά, ανάμεσα σ' αυτούς με μικρή διδακτική πείρα (≤ 10 ετών), και στους αντίστοιχους με μεγάλη (>10 ετών). Σημαντικές διαφορές σημειώνονται στις θεματικές ενότητες 13 και 14, όσον αφορά την επιστημονική ενημέρωση και 1 και 15, όσον αφορά την διδακτική μεθοδολογία, όπου

Πίν. 2 Θεματικές Ενότητες Χημείας

1. Βασικές Χημικές Εννοιες	11. Οξειδοαναγωγή
2. Δομή Ατόμου	12. Ηλεκτροχημεία
3. Πίνακας Περιοδικότητας	13. Φυσικοχημεία
4. Χημικοί Δεσμοί	14. Ειδικό μέρος Ανοργάνου
5. Οξέα - Βάσεις - Αλατά	15. Χημική Ονοματολογία
6. Διαλύματα	16. Μηχανισμοί Αντιδράσεων
7. Θερμοχημεία	17. Στερεοχημεία - Στερεοϊσομέρεια
8. Χημική Κινητική	18. Ειδικό μέρος Οργανικής
9. Χημική Ισορροπία	19. Σύμπλοκα
10. Ισορροπίες Φάσεων	20. Άλλη. Ποιά;¹

¹ Οι καθηγητές αναφέρουν και άλλες θεματικές ενότητες, όπως π.χ. φάσματα, δείκτες, γινόμενο διαλυτότητας, χωρίς όμως να σημειώνεται σημαντική προτίμηση



Σχ. 1 Ποσοστιαία κατανομή των προτιμήσεων 141 καθηγητών για επιστημονική και μεθοδολογική - διδακτική ενημέρωση, ανά θεματική ενότητα χημείας.

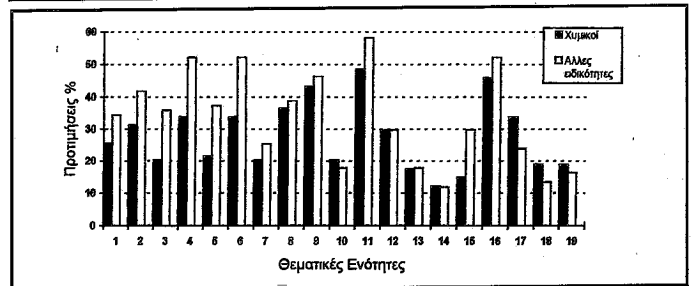
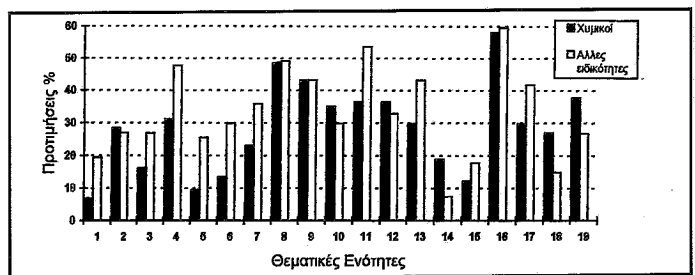
οι προτιμήσεις των καθηγητών με μικρή διδακτική πείρα υπερέχουν σημαντικά (κριτήριο $z > 1,64$ ΕΣ 5%) έναντι των υπολοίπων. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι οι επιμορφωτικές ανάγκες των καθηγητών Φυσικών Επιστημών, για τις περισσότερες θεματικές ενότητες της Χημείας είναι ανεξάρτητες της διδακτικής πείρας που διαθέτουν.

Από το σχήμα 1, προκύπτουν

Πίν. 3. Θεματικές ενότητες Χημείας, στις οποίες επιθυμούν να ενημερωθούν επιστημονικά και μεθοδολογικά-διδασκτικά, κατά προτεραιότητα, 141 καθηγητές Φυσικών Επιστημών.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΕΝΟΤΗΤΑ ΧΗΜΕΙΑΣ	
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ	ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ
1. Μηχανισμοί Αντιδράσεων 58,9%	1. Οξειδοαναγωγή 53,2%
2. Χημική Κινητική 48,9%	2. Μηχανισμοί Αντιδράσεων 48,9%
3. Οξειδοαναγωγή 44,7%	3. Χημικοί Δεσμοί 42,6%
4. Χημική Ισορροπία 43,3%	4. Διαλύματα 42,6%
5. Χημικοί Δεσμοί 39,0%	5. Χημική Ισορροπία 42,6%
6. Φυσικοχημεία 36,2%	6. Χημική Κινητική 37,6%
7. Στερεοχημεία - Στερεοϊσομέρεια 35,5%	7. Δομή Ατόμου 36,2%
8. Ηλεκτροχημεία 34,8%	8. Ηλεκτροχημεία 29,8%
9. Ισορροπίες Φάσεων 32,6%	9. Βασικές Χημικές Εννοιες 29,8%
10. Σύμπλοκα 32,6%	10. Οξέα - Βάσεις - Αλατά 29,1%
	Στερεοχημεία-Στερεοϊσομέρεια 29,1%

Σχ. 2. Προτιμήσεις 141 καθηγητών ΦΕ, επιμερισμένων σε 74 χημικούς και 67 άλλων ειδικοτήτων, για επιστημονική ενημέρωση, ανά θεματική ενότητα χημείας.



Σχ. 3. Προτιμήσεις 141 καθηγητών ΦΕ, επιμερισμένων σε 74 χημικούς και 67 άλλων ειδικοτήτων, για μεθοδολογική-διδασκτική ενημέρωση, ανά θεματική ενότητα χημείας.

καθηγητών, αναφορικά με τις θεματικές ενότητες της Χημείας, που επιθυμούν να ενημερωθούν μεθοδολογικά-διδασκτικά (βλ. σχ. 3). Ο αριθμός όμως των θεματικών ενότητων, στις οποίες παρουσιάζεται σημαντική στατιστική διαφορά είναι εμφανώς μικρότερος και περιορίζεται στις θεματικές ενότητες: Πίνακας Περιοδικότητας, Χυμικοί Δεσμοί, Οξέα-Βάσεις - Αλατα, Διαλύματα και Χυμική Ονοματολογία.

Τα ευρήματα που προκύπτουν

από την στατιστική ανάλυση και μελέτη των δεδομένων του σχήματος 2, θεωρούνται αναμενόμενα, αν ληφθεί υπόψη το πρόγραμμα σπουδών των Χυμικών τμημάτων των Πανεπιστημίων και συγκριθεί με το αντίστοιχο των υπολοίπων τμημάτων των Φυσικομαθηματικών Σχολών. Η καλύτερη όμως επιστημονική κατάρτιση θεμάτων Χημείας, την οποία έχουν οι χυμικοί καθηγητές, έναντι των υπολοίπων ειδικοτήτων των Φυσικών Επιστημών, φαίνεται να τους

Πίν. 4. Θεματικές ενότητες Φυσικής - Βιολογίας - Γεωλογίας, στις οποίες επικεντρώνεται το ενδιαφέρον 141 καθηγητών, για επιστημονική ενημέρωση.

ΦΥΣΙΚΗ	ΒΙΟΛΟΓΙΑ	ΓΕΩΛΟΓΙΑ
1. Ηλεκτρομαγνητισμός (επαγωγή) 12,1%	1. Γενετική-Χληρονομικότητα 19,3%	1. Θεωρία Λιθοσφαιρικών πλάκων, Σεισμοί 5,7%
2. Μηχανική (κινήσεις, έργο, μορφές ενέργειας) 11,4%	2. Οικολογία-Περιβάλλον 10,7%	2. Παλαιοντολογία, Απολιθώματα 5,7%
3. Θερμодυναμική 7,9%	3. Εξέλιξη 10,0%	3. Γεωχημεία, Γεωφυσική Γεωθερμία 2,8%
4. Ηλεκτρισμός (δυναμικός) 7,1%	4. Φωτοσύνθεση - Αναπνοή 5,7%	4. Πετρώματα (αναγνώριση, κρυσταδομή) 2,1%
5. Πυρηνική Φυσική 5,7%	5. Μοριακή Βιολογία (DNA-RNA, πρωτεϊνών) 5,7%	

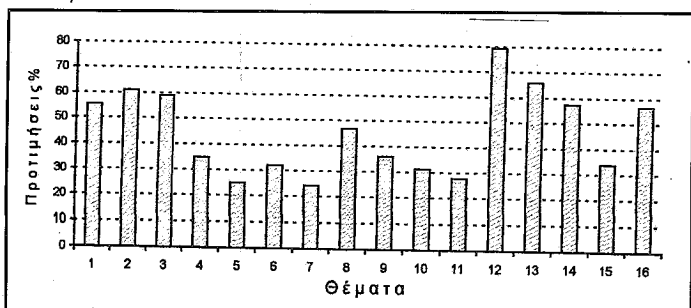
Πίν. 5. Θεματικές ενότητες Φυσικής - Βιολογίας - Γεωλογίας, στις οποίες επικεντρώνεται το ενδιαφέρον 141 καθηγητών, για μεθοδολογική - διδακτική ενημέρωση.

ΦΥΣΙΚΗ	ΒΙΟΛΟΓΙΑ	ΓΕΩΛΟΓΙΑ
1. Μηχανική (κινήσεις, έργο, μορφές ενέργειας) 14,3%	1. Γενετική-Χληρονομικότητα 16,4%	1. Θεωρία Λιθοσφαιρικών πλάκων, Σεισμοί 2,8%
2. Ηλεκτρομαγνητισμός (επαγωγή) 12,1%	2. Οικολογία-Περιβάλλον 7,8%	2. Γεωχημεία, Γεωφυσική Γεωθερμία 1,4%
3. Θερμодυναμική 9,2%	3. Εξέλιξη 6,4%	3. Πετρώματα (αναγνώριση, κρυσταδομή) 1,4%
4. Ηλεκτρισμός (δυναμικός) 9,2%	4. Φωτοσύνθεση - Αναπνοή 4,3%	
5. Πυρηνική Φυσική 4,3%	5. Μοριακή Βιολογία (DNA-RNA, πρωτεϊνών) 4,3%	

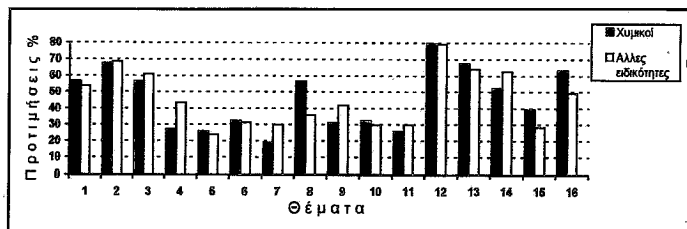
Πίν. 6: Κατάλογος Θεμάτων

1. Τρόποι αντιμετώπισης των μαθητών στην τάξη	9. Μεθοδολογία επίλυσης προβλημάτων
2. Τα ενδιαφέροντα των μαθητών και η σύνδεση με τις Φυσικές Επιστήμες	10. Στοχοθεσία και τρόποι αξιολόγησης εκπαιδευτικού έργου.
3. Οι παρανοήσεις των χυμικών εννοιών και τρόποι αντιμετώπισης	11. Ο ρόλος της γλώσσας στη διδασκαλία των ΦΕ
4. Βασικά στοιχεία θεωριών μάθησης	12. Χημεία και καθημερινή ζωή
5. Επιστημολογία και ιστορία της Χημείας	13. Χημεία - Περιβάλλον - Υγεία
6. Το φιλοσοφικό υπόβαθρο της Χημείας μένων θεματικών ενότητων.	14. Υποδειγματικά πειράματα συγκεκριμένων θεματικών ενότητων
7. Ιστορική εξέλιξη των χυμικών εννοιών	15. Διδακτική μεθοδολογία σε μαθητές με ιδιαιτερότητες (π.χ. δυσλεξικούς).
8. Προτάσεις διδασκαλίας συγκεκριμένων θεματικών ενότητων	16. Χρήση των Η/Υ και γενικότερα νέων τεχνολογιών στη διδασκαλία των Φυσικών Επιστημών.

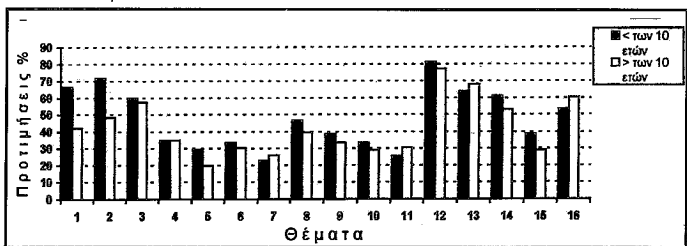
Σχ. 4. Ποσοστιαία κατανομή των προτιμήσεων 141 καθηγητών, ανά θέμα του πιν. 6



Σχ. 5. Ποσοστιαία κατανομή των προτιμήσεων 141 καθηγητών, επιμερισμένων σε 74 χυμικούς και 67 άλλων ειδικοτήτων, ανά θέμα του πιν. 6



Σχ. 6. Ποσοστιαία κατανομή, των προτιμήσεων 141 καθηγητών, επιμερισμένων σε 75 με διδακτική πείρα ≤ των 10 ετών και 66 με διδακτική πείρα > των 10 ετών, ανά θέμα του πιν. 6.



βοηθά μεθοδολογικά μόνο στις πέντε προαναφερθείσες θεματικές ενότητες (δηλ. 3,4,5,6 και 15), ενώ για τις υπόλοιπες το ενδιαφέρον για μεθοδολογική - διδακτική ενημέρωση, δεν φαίνεται να διαφοροποιείται σημαντικά, έναντι των υπολοίπων συναδέλφων τους, που διδάσκουν Χημεία. Οι παρατηρούμενες διαφορές αποδίδονται στην φυσική διακύμανση των τυχαίων δειγμάτων και όχι σε υφιστάμενη συστηματική συνάφεια (9).

Το τελευταίο αυτό εύρημα, μας οδηγεί στην αμφισβήτηση της άποψης, ότι ο καλός γνώστης του γνωστικού αντικείμενου της Χημείας, δηλαδή ο χυμικός υπερτερεί από άποψη διδακτικής μεθοδολογίας, έναντι του φυσικού ή βιολόγου ή γεωλόγου, αφού όλες οι κατηγορίες των καθηγητών Φυσικών Επιστημών, επιζητούν μεθοδολογική-διδασκτική ενημέρωση και βοήθεια σε πολλές θεματικές ενότητες της Χημείας, χωρίς σημαντικές διαφοροποιήσεις. Σημειώτε ότι σε μερικές θεματικές ενότητες όπως Χυμική Κινητική, Χυμική Ισορροπία, Μηχανισμούς Αντιδράσεων κ.α. παρατηρείται ισοδύναμο ενδιαφέρον από όλους του καθηγητές ΦΕ, τόσο για επιστημονική όσο και για μεθοδολογική-διδασκτική ενημέρωση. Μάλιστα το εκδηλούμενο ενδιαφέρον δεν επηρεάζεται σημαντικά από την διδακτική πείρα των καθηγητών.

Οι θεματικές ενότητες Φυσικής ή Βιολογίας ή Γεωλογίας, στις οποίες επιθυμούν οι καθηγητές ΦΕ να ενημερωθούν ή επιστημονικά ή και μεθοδολογικά-διδασκτικά, εμφανίζουν ευρεία διασπορά, απόρροια της ανοικτού τύπου ερώ-

τησης, που ετέθη. Ως εκ τούτου οι απαντήσεις των καθηγητών δεν χρήζουν περαιτέρω στατιστικής ανάλυσης, και περιοριζόμαστε στην παράθεση των πινάκων 4 και 5, όπου δείχνεται σε ποιές θεματικές ενότητες, επικεντρώνεται το ενδιαφέρον τους.

Τα θέματα στα οποία εκλήθησαν οι 141 καθηγητές του δείγμάτος μας, να εκφράσουν την θετική γνώμη τους, στο κατά πόσο θα ήταν επωφέλη γι' αυτούς να περιλαμβάνονται σε ένα επιμορφωτικό πρόγραμμα, φαίνονται στον πίνακα 6.

Η κατανομή των προτιμήσεων του συνόλου των καθηγητών του δείγμάτος μας για τα θέματα του πίνακα 6, καθώς και των επιμέρους κατηγοριών, φαίνονται στα σχήματα 4, 5 και 6.

Από την στατιστική ανάλυση των δεδομένων των σχημάτων 5 και 6, προκύπτουν σημαντικές διαφοροποιήσεις (κριτήριο $z > 1,64$ ΕΣ 5%), στις προτιμήσεις των καθηγητών, για τα θέματα του πίνακα 6, οι οποίες και χρήζουν περαιτέρω μελέτης, όσον αφορά την αιτιολογία τους. Συγκεκριμένα:

α. Τα θέματα 1 και 2, προτιμούν περισσότερο οι καθηγητές με μικρή διδακτική πείρα, έναντι των αντίστοιχων με μεγάλη και

β. Τα θέματα 8 και 16 προτιμούν περισσότερο οι χυμικοί καθηγητές, έναντι των υπολοίπων ειδικοτήτων, σε αντίθεση με το θέμα 4, για το οποίο παρατηρείται αντίστροφη προτίμηση.

Από το σχήμα 1, προκύπτουν και τα 10 πρώτα θέματα, τα οποία επιθυμούν να περιλαμβάνονται, κατά προτεραιότητα, σ' ένα επιμορφωτικό πρόγραμμα οι καθη-

ΑΛΛΟΙ ΤΕΣΣΕΡΕΙΣ ΜΥΘΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΙΔΕΙΑ

Ανάμεσα στους μύθους που διακινούνται και ενίοτε καλύπτουν την ασχετοσύνη μας, είναι και αυτοί που αναφέρονται στην αξιολόγηση.

1. Ο μύθος της αξιολόγησης των καθηγητών

Είναι το πιο πονηρό και ύποπτο ψέμμα, ότι η αξιολόγηση των καθηγητών είναι κάτι «κακό». Ισως δεν το γνωρίζετε, αλλά το έργο των καθηγητών του δημοσίου δεν το αξιολογεί κανείς! Κανείς δεν τους λέει: «Εσείς παίρνετε κάποια λεφτά από το δημόσιο. Τι έργο παράγετε;» Έτσι ώστε, αυτοί που κάνουν καλά τη δουλειά τους να ανταμειφθούν (έστω και ηθικά) και αυτοί αντίστοιχα που δεν κάνουν καλά τη δουλειά τους, να βελτιωθούν και να εκπαιδευτούν ώστε να γίνουν καλοί δάσκαλοι. Κανείς λοιπόν στον χώρο της παιδείας δεν κριτικάρει την παραγωγικότητα. Ενώ αντίθετα το έργο των δασκάλων είναι κατ' αποκλειστικότητα έργο κριτικής και αξιολόγησης. Κρίνουν και αξιολογούν όλα τα παιδάκια του κόσμου. Κανείς όμως δεν τολμά, ούτε πρόταση να δει σκεφθεί για κρίση και αξιολόγηση του έργου των δασκάλων. Γιατί; Διότι δεν έχουμε αποκολληθεί από το σύνδρομο της επάρατης δεξιάς (ή των προσινοφρουρών), οι οποίοι σε περίπτωση αξιολόγησης, θα βόλευαν αφειδώς τους ημέτερους και θα κατακερνούσαν τους αντιφρονούντες. Έτσι, πονάει κεφάλι-κόψι κεφάλι. Προκειμένου να γίνουν αδικίες και να χρησιμοποιηθεί η αξιολόγηση των εκπαιδευτικών και του έργου τους, ως μέσο πολιτικής πίεσης... να την καταργήσουμε. Και την καταργήσαμε, εδώ και πολλά χρόνια. Τώρα, το τι κάνει με τους μαθητές του κάθε καθηγητή, όταν κλείσει η πόρτα, αυτό εφ' ανηκενίμω άλλο μύθου.

2. Ο μύθος του ελέγχου του έργου του καθηγητή ή ο φόβος του τερματοφύλακα πριν από το πέναλτι.

Παρόμοιος μύθος είναι και αυτός που δείχνει ένα καθηγητή καταπιεσμένο και ανήσυχο διότι, λέει, δεν πρόλαβε να τελειώσει την ύλη του ή κάτι τέτοιο. Άλλος φοβάται ότι δεν θα τελειώσει η ύλη, άλλος ανησυχεί ότι δε θα προλάβει να πει αυτά που θέλει, και ούτω καθεξής. Γιατί ο φόβος; Γιατί η αγωνία; Γιατί το άγχος; Ποιός τιμάρησε ή έστω ποιος παρατήρησε ποτέ καθηγητή επειδή δεν τελείωσε την διδακτέα ύλη του; Ποιός στρίμωξε κάποιο καθηγητή να του πει: Θα διδάξεις κι αυτά και θα κάνω έλεγχο στα παιδιά να δω τι μάθανε; Αυτά όλα, αντηχούν στα αυτιά μας σαν υπέρτατος φασισμός. Και μόνο στη σκέψη τους, διεγείρεται η συνδικαλιστική μας συνείδηση. Είναι κι αυτός άλλος ένας μυθικός τομέας ευθύνης, που επαφίεται στον πατριωτισμό των ελλήνων καθηγητών.

3. Ο μύθος του καλού καθηγητή

Μετά από τα παραπάνω ακούγεται στους διαδρόμους των σχολείων ότι αυτός είναι «καλός καθηγητής», ενώ αυτός είναι «κακός καθηγητής». Ενώ δεν υπάρχει θεσμοθετημένος τρόπος αξιολόγησης, υπάρχει η ανεπίσημη στάμπα, που σου κολλάνε οι μαθητές «καλός», «κακός», και άντε να ξεμπλέξεις. Έτσι και είσαι λίγο πολυλογάς, λίγο ελαστικός στους βαθμούς, λίγο προδοσφαιρόφιλος (αυτό ισχύει για τα κορίτσια) ή λίγο ομορφουλης και ανύπαντρος (αυτό ισχύει για τα κορίτσια), τότε σίγουρα είσαι καλός καθηγητής, δηλαδή ρίχτης, τους έχει κάνει να σε συμπαθήσουν. Αντίθετα αν είσαι λίγο μεγαλούτοκος, (να, εκεί πάνω από τα πηνίττα), λίγο βαρύς και ασήκωτος, αν δε προσέχεις και πολύ το ντύσιμό σου, αν είσαι λίγο ασχημούτσικη ή αν είσαι πολύ του μαθήματος και πολύ υπηρεσιακός, τότε είσαι κακομοίρης, μάπας ή «κακός» καθηγητής. Τα κριτήρια των μαθητών, ιδίως των μαθητριών, είναι συχνά το άκρο άκρο της επιπολαιότητας. Φαντασθείτε να αξιολογούσαν οι μαθητές τους καθηγητές. Εύκολα θα άκουγες τα πλέον αντίθετα πράγματα, με ιδιαίτερη αυστηρότητα για όποιον καθηγητή δε βάζει βαθμούς. Η γνώμη τους, αν και θα είχε ιδιαίτερο ενδιαφέρον, θα κουβάλλαγε τις συγκρούσεις και αντιθέσεις της ηλικίας τους.

4. Ο μύθος της αξιολόγησης των μαθητών

Και αν αναφερθούμε σε έναν αντίστοιχο μύθο, αυτόν της αξιολόγησης των μαθητών. Εκτός από τον υποκειμενισμό της αξιολόγησης, έχουμε το επί πλέον πρόβλημα των τοπικών διαφορών. Στις κλειστές κοινωνίες δε μπορείς να βάλεις, ότι βαθμό θέλεις, στο παιδί του τάδε. Ο σχολικός βαθμός είναι ένα ψέμμα που εξυπηρετεί παιδιά ορισμένου στύλ: παπαγάλους, υπάκουα παιδάκια, μελετηρά κλπ και δεν έχει καμία σχέση με την ισορροπία του ατόμου, την κοινωνική του προσαρμογή και την κοινωνική ή προσωπική του επιτυχία. Όμως στιγματίζει την προσωπικότητά του.

Αν δεν αναλάβουμε την ευθύνη να εκτιμήσουμε προς τα που πάει το καράβι της παιδείας και που θέλουμε να πάει, μην περιμένουμε ποτέ να φτάσει κάποιο. Θα βολεδέρνεται λύνοντας κυρίως, το πρόβλημα της ανεργίας μας, του μπέμπυ-σφίνγκ των παιδιών και του απολυτηρίου ως μέσου για περαιτέρω σπουδές.

ΕΡΙΦΟΣ ΚΑΙ ΛΥΚΟΣ

«Ερίφος επι τινός δώματος εστώς,
επειδή λύκον παρίοντα είδεν,
ελοιδύρει και έσοκωπτεν αυτόν.
Ο δε λύκος έφη

Ω ούτος, ου συ με λαιδωρείς, αλλ' ο τόπος»

Μετά τιμής: Κ. Καφετζόπουλος

γητές των Φυσικών Επιστημών, τα οποία και παρουσιάζονται με τα αντίστοιχα ποσοστά προτίμησης, στον πίνακα 7.

Τέλος το είδος των επιμορφωτικών προγραμμάτων, που επιθυμούν να παρακολουθήσουν οι 141 καθηγητές του δείγματός μας φαίνονται στον πίνακα 8, με τα αντίστοιχα ποσοστά προτίμησης.

Επιλογος - Προτάσεις

Τα παραπάνω ευρήματα, καθώς και τα επιμέρους συμπεράσματα, τα οποία προέκυψαν από την στατιστική ανάλυση του ερωτηματολογίου, αξιολογούμενα κατάλληλα, σηματοδοτούν το θεματικό περιεχόμενο, προς το οποίο πρέπει να προσανατολισθούν, τα υπό κατάρτιση επιμορφωτικά προγράμματα του ΤΠΧΕ της ΕΕΧ, αλλά και άλλων φορέων, προκειμένου να ικανοποιήσουν τις επιμορφωτικές ανάγκες των καθηγητών Φυσικών Επιστημών, και ειδικότερα αυτών που διδάσκουν το μάθημα της Χημείας.

Ανακεφαλαιώνοντας και σπριζόμενοι στα παραπάνω ευρήματα προτείνουμε: Η θεματολογία ενός επιμορφωτικού προγράμματος που απευθύνεται σε καθηγητές των Φυσικών Επιστημών της ΔΕ να επεκτείνεται σε τέσσερις κατά βάση θεματικούς άξονες. Συγκεκριμένα να περιέχει θέματα ψυχολογικού-παιδαγωγικού περιεχομένου, να παρέχει επιστημονική ενημέρωση, να προτείνει διδακτική μεθοδολογία συγκεκριμένων διδακτικών εννοιών στην βάση ερευνητικών και πειραματικών δε-

δομένων και θέματα γενικού ενδιαφέροντος, άμεσα συνδεδεμένα με τις Φυσικές Επιστήμες ή τα αντίστοιχα μαθήματα.

Σημείωση. Εκφράζω τις ευχαριστίες μου, προς όλους τους συναδέλφους καθηγητές, οι οποίοι επώνυμα ή ανώνυμα συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο, καθώς επίσης και στην κ. Δ. Σταμπάκη (Λέκτορα Ανόργανης Χημείας του Π.Α. και μέλος του Δ.Σ. του ΤΠΧΕ της ΕΕΧ), για την αποφασιστική συμβολή της στην συλλογή των ερωτηματολογίων.

Βιβλιογραφικές Παραπομπές

1. Σαραντίδης Π.Ε. (1996). Χημεία ή Χημεία; Χημικά Χρονικά 58, (4), 431-434.
2. Arons A.B. (1992). Οδηγός Διδακτικής της Φυσικής (μτφ-επιστ. επιμ. Α.Δ. Βαλαδάκης). Αθήνα: Τροχαλία (έτος πρωτότυπης έκδοσης 1990).
3. ΥΠΕΠΘ: Δ/ση Σπουδών Π/θμιας και Δ/θμιας Εκπ/σης (1995). Η Επιμόρφωση των εκπαιδευτικών Πρωτοβάθμιας και Δευτεροβάθμιας Εκπαίδευσης από 1.10.95 έως 30.6.96 Αθήνα
4. Σαραντίδης Π.Ε. (1996). Κριτική και συμπεράσματα του 5ου Επιμορφωτικού Σεμιναρίου «Διδακτική της Χημείας στην Δευτεροβάθμια Εκπαίδευση» Χημικά Χρονικά, 58, (1), 334-335.
5. Παρασκευόπουλος Ι.Ν. (1993). Μεθοδολογία Επιστημονικής Έρευνας τόμος 2. Αθήνα: Αυτοέκδοση.
6. ΥΠΕΠΘ: Δ/ση Σπουδών Δ/θμιας Εκπ/σης. Γρ. Επιμόρφωσης (1996). Ενέργεια 1.3α Επιμόρφωση Εκπαιδευτικών (Β'ΚΓΣ/ΕΠΕΑΚ) Αθήνα.
7. Davies A.J. (1991). A model approach to teaching redox. Educ. Chem. 135-137
8. Τσαρλάρης Γ. (1984). Λόγος και Πράξη. 22, 78.
9. Παρασκευόπουλος Ι.Ν. (1990) Επαγωγική Στατιστική τ.Β'. Αθήνα: Αυτοέκδοση.

Πίν. 7. Θέματα, τα οποία επιθυμούν να περιλαμβάνονται σ' ένα επιμορφωτικό πρόγραμμα, κατά προτεραιότητα, 141 καθηγητές Φυσικών Επιστημών.

1. Χημεία και καθημερινή ζωή	79,4%	6. Χρήση των Η/Υ και γενικότερα νέων τεχνολογιών στη διδασκαλία των Φ.Ε.	56,7%
2. Χημεία - Περιβάλλον - Υγεία	66,0%	7. Τα ενδιαφέροντα των μαθητών και η σύνδεσή με τις ΦΕ	55,3%
3. Τρόποι αντιμετώπισης των μαθητών στην τάξη	61,0%	8. Προτάσεις διδακτικών συγκεκριμένων θεματικών εννοιών	46,8%
4. Οι παρανοήσεις των χημικών εννοιών και τρόποι αντιμετώπισης	58,9%	9. Μεθοδολογία επίλυσης προβλημάτων	36,2%
5. Υποδειγματικά πειράματα συγκεκριμένων θεματικών εννοιών	57,4%	10. Βασικά στοιχεία θεωριών μόνησης	34,8%

Πίν. 8 Ποσοστιαία κατανομή των προτιμήσεων 141 καθηγητών, για το είδος του επιμορφωτικού προγράμματος που επιθυμούν να παρακολουθήσουν.

1. Ταχύρρυθμα προαιρετικά επιμορφωτικά προγράμματα (ημέρα επιμόρφωσης), σε ώρες ωραρίου απασχόλησης.	13,5%
2. Ταχύρρυθμα προαιρετικά επιμορφωτικά προγράμματα (ημερίδες ή διημερίδες επιμόρφωσης) σε ελεύθερο χρόνο (π.χ. Σαββατοκύριακα)	41,8%
3. Επιμορφωτικά προγράμματα διάρκειας 40 διδακτικών ωρών, σε ώρες εργασίας ή και στον ελεύθερο χρόνο, σε διαδοχικές ημέρες ή διευθέτηση ημερών σε διαδοχικές εβδομάδες.	48,9%
4. Επιμορφωτικά προγράμματα μέσης διάρκειας (13 διδακτικές εβδομάδες, 195 ώρες), σε δύο κύκλους εξαμήνων με πλήρη απαλλαγή από διδακτικά καθήκοντα	52,5%
5. Επιμορφωτικά προγράμματα ετήσιας διάρκειας, με πλήρη απαλλαγή από διδακτικά καθήκοντα (τύπου ΣΕΛΜΕ).	5,0%



ΕΦΥΓΕ Η ΕΙΡΗΝΗ ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ - ΛΟΥΚΑ

Οι συμφοιτητές της από το Πανεπιστήμιο της Αθήνας αθλοθετούν βραβείο για τον καλύτερο φοιτητή Χημείας από τον νομό της Αρτας

Εξ από την Αρτα. Ήταν παντρεμένη με τον Πολιτικό Μηχανικό Γιώργο Λουκά και είχε ένα γιό, τον Αναστάσιο, που σπουδάζει Μηχανολόγος.

Το Δημοτικό και το Γυμνάσιο τα τελείωσε στην Ηλιούπολη της Αττικής, με ΑΡΙΣΤΑ και πολλούς επαίνους από το Υπουργείο Παιδείας.

Στη συνέχεια σπούδασε στο Χημικό Τμήμα του Πανεπιστημίου της Αθήνας, απ' όπου αποφοίτησε το 1970.

Υπόδειγμα φοιτήτριας, μεθοδική, εργατική, συνεργάσιμη με όλους. Υπόδειγμα ήθους, με οράματα για μια καλύτερη κοινωνία. Με οράματα που δεν έμειναν στα σύννεφα και σε κουβέντες χωρίς αντίκρουσμα, αλλά είχαν σαν αποτέλεσμα την συνειδητή συμμετοχή της στους αγώνες του φοιτητικού κινήματος και της νεολαίας.

Στην πρώτη γραμμή στο 15% για την παιδεία, μέλος της Ν.Ε.ΔΑ και της Νεολαίας Λαμπράκη.

Αντιστάθηκε στο Ιουλιανό Πραξικόπημα, πήρε μέλος σε πολλές διαδηλώσεις. Παρούσα και στις μεγαλύτερες κινητοποιήσεις και τις 70 μέρες στο κέντρο της Αθήνας.

Στα χρόνια της Δικτατορίας «δεν εσυμμορφώθη προς τας υποδείξεις» και πήρε ενεργό μέρος στον αγώνα ενάντια στη Χούντα.

Ήταν και η Ειρήνη στο Ρεξ της Πανεπιστημίου, όταν πετάχτηκαν α-

πό τον εξώστη στην πλατεία προκηρύξεις κατά της Χούντας.

Ήταν και στον Υμηττό που άναψαν το φωτεινό σήμα ΚΑΤΩ Η ΧΟΥΝΤΑ.

Το 1970 συνελήφθη γιατί παρακολουθούσε το Στρατοδικείο όπου δικάζονταν συμφοιτητές της και κρατήθηκε στην Ασφάλεια για 10 ημέρες. Το 1970 μόλις τελείωσε το Πανεπιστήμιο έδωσε εξετάσεις στο Διαγωνισμό του Γενικού Χημείου του Κράτους για 33 προσλήψεις και πέτυχε 7η σε σειρά. Δεν προσελήφθη γιατί δεν υπέγραψε δήλωση ότι συμφωνεί με την «ΕΘΝΙΚΗ ΚΥΒΕΡΝΗΣΗ».

Το 1971, τον Ιούνιο, δυό μέρες πριν λήξει το δετές διαβατήριο που είχε εκδοθεί πριν τη Χούντα, έφυγε στην Μπολόνια της Ιταλίας που σπούδαζε ο σύζυγός της.

Εκεί άρχισε να αγωνίζεται ενάντια στη Χούντα μέσα από τις αντιδικτατορικές επιτροπές, σαν στέλεχος του ΚΚΕ, με αποτέλεσμα να της αφαιρεθεί το Διαβατήριο από το Προξενείο της Βενετίας, στο τέλος του 1972, σαν «επικινδύνως δρώσα στο εξωτερικό».

Με τη βοήθεια των Ιταλικών Συνδικάτων βρίσκει δουλειά σαν Χημικός στην Συνεταιριστική Χημική Βιομηχανία Λιπαομάτων και Φυτοφαρμάκων.

Η επιστημονική της κατάρτιση και η εργατικότητα της αναγνωρίστηκαν από τη Διεύθυνση και έγινε Διευθύντρια του Χημείου και υπεύθυνη του

Τμήματος Ερευνών.

Δούλεψε συνολικά για 15 χρόνια και διακρίθηκε για την οργανωτικότητα και τη μεθοδικότητά της. Ήταν μέλος του Συνδέσμου των Βιομηχάνων Ιταλίας ως εκπρόσωπος της εταιρείας στην οποία εργαζόταν.

Πήρε μέλος σε πολλά σεμινάρια και συνέδρια με αντικείμενο τα φυτοφάρμακα, στην Ιταλία, στην Γερμανία, στην Ελβετία, στην Γαλλία και αλλού.

Γυρνώντας στην Ελλάδα, μετά την πτώση της δικτατορίας, δεν αποκαταστάθηκε από τις μεταπολιτευτικές Κυβερνήσεις, γιατί δήθεν δεν υπήρξε υπάλληλος και ο νόμος ήταν για την αποκατάσταση των διωχθέντων.

Βρήκε δουλειά στο Τεχνικό Επιμελητήριο της Ελλάδας όπου αναγνωρίστηκε απ' όλους σαν μια εξαιρετική υπάλληλος, για τη συνέπεια, την ευσυνειδησία, την αφοσίωση και την αποτελεσματικότητα στη δουλειά της.

Η συμμετοχή και η οδύνη των συναδέλφων, των φίλων της, του λαού της Ηλιούπολης δείχνει το μέγεθος της απώλειας από το θάνατό της. Οι συμφοιτητές της από το Πανεπιστήμιο της Αθήνας ανέλαβαν πρωτοβουλία για την καθιέρωση του Βραβείου για την ΕΙΡΗΝΗ ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ - ΛΟΥΚΑ, που θα δίνεται στον καλύτερο φοιτητή ή φοιτήτρια που κατάνεται από το Νομό της Αρτας.

Η ΕΙΡΗΝΗ ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ - ΛΟΥΚΑ, άφησε την τελευταία πνοή της στο ΩΝΑΣΕΙΟ, στις 14 Νοεμβρίου 1996, σε ηλικία 50 ετών.

Οι Έλληνες Χημικοί θρηνούν για ένα σπουδαίο άνθρωπο που έφυγε πολύ νωρίτερα απ' ότι έπρεπε. Στην κηδεία της παρέστησαν εκατοντάδες φίλοι και συνάδελφοι, ο Αντιπρόεδρος του ΤΕΕ Γ. Αυγερίκος, ο Γεν. Γραμματέας του ΤΕΕ, Γ. Αλεξόπουλος, ο Γεν. Γραμματέας της Ένωσης Ελλήνων Χημικών Β. Λαμπρόπουλος, ο Πρόεδρος και τα μέλη του Δ.Σ. του Συλλόγου εργαζομένων ΤΕΕ.

Κατατέθηκαν στη σωρή της πολλά στεφάνια και επικήδειους εκφώνησαν ο Δήμαρχος Ηλιούπολης Θ. Γεωργάκης και ο Γενικός Γραμματέας της Ένωσης Ελλήνων Χημικών Β. Λαμπρόπουλος.

Η ΕΙΡΗΝΗ ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ - ΛΟΥΚΑ γεννήθηκε στο χωριό ΑΝΩ ΠΕΤΡΑ, που είναι λίγα χιλιόμετρα έ-

Μανώλης Κουλιφρέτης - Βασίλης Μαντάς



Ερωτήσεις Θεωρίας & Κρίσεις
Μεθοδολογία - Λυμένες & Άλυτες Ασκήσεις
Ερωτήσεις & Test Πολλαπλής Επιλογής

ALCHEMIA 2000

ΧΗΜΕΙΑ α' Λυκείου

Μανώλης Κουλιφρέτης - Βασίλης Μαντάς



Ερωτήσεις Θεωρίας και Κρίσεις
Μεθοδολογία - Λυμένες & Άλυτες Ασκήσεις

ALCHEMIA 2000

ΧΗΜΕΙΑ β' Λυκείου

ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ:

• Εκδοτικός Όμιλος Συγγραφέων Καθηγητών
Σόλωνος 100,
106 80 Αθήνα,
τηλ. 3646125

• Μανώλης Κουλιφρέτης, Βασίλης Μαντάς
Κόρινθος,
τηλ. 0741/22422,
0741/85765

6η Διεθνής Έκθεση

Συσκευασιών, Μηχανημάτων,

Εκτυπώσεων &

Αποθηκείσεων

20 - 25

ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ

1997

Εκθεσιακό Κέντρο

Ο.Λ.Π., Πειραιάς

Ώρες λειτουργίας

Καθημερινές 15:30 - 21:30

Σαββατοκύριακο 11:00 - 21:30

*ΧΡΟΝΙΑ
ΕΠΙΤΥΧΙΑΣ*

Συμμετέχουν

250 Ελληνικές

και Ξένες

Επιχειρήσεις,

το Ελληνικό

Ινστιτούτο

Συσκευασίας

και οι ΣΒΠΕ, ΣΛΕ,

ΕΓΕ, ΣΕΜΕ.

Διοργάνωση

Ημερίδων με τη

συνεργασία της

Ένωσης Ελλήνων

Χημικών και του

Επιστημονικού και

Επιμορφωτικού

Κέντρου Χημικών

Μηχανικών.



Υπό την Αιγίδα

του Ελληνικού Ινστιτούτου

Συσκευασίας και του Εμπορικού και

Βιομηχανικού Επιμελητηρίου Πειραιώς.



Οργανωτές

Κλαδικές Εμπορικές Εκθέσεις

Χαλεπά 1 & Αιγιαλείας 21

151 25 Μαρούσι

Τηλ: 6844 961 - 2, Fax: 6841 796

Μέλη του



Σ.Ε.Ο.Ε.Σ.

ΑΝΟΙΓΕΙ

Α Γ Ο Ρ Ε Σ

ALFA ANALYTICAL INSTRUMENTS

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Ι. ΧΑΛΟΥΛΟΣ

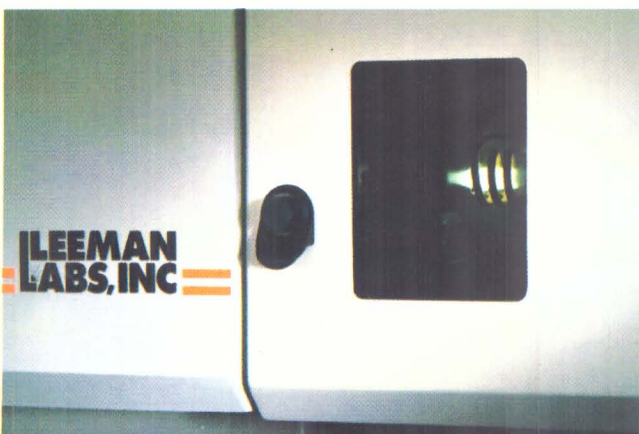
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΕΙΣ

ΚΑΛΑΦΑΤΗ 1, 176 71 ΚΑΛΛΙΘΕΑ ΤΗΛ. 9573172 * FAX 9516281



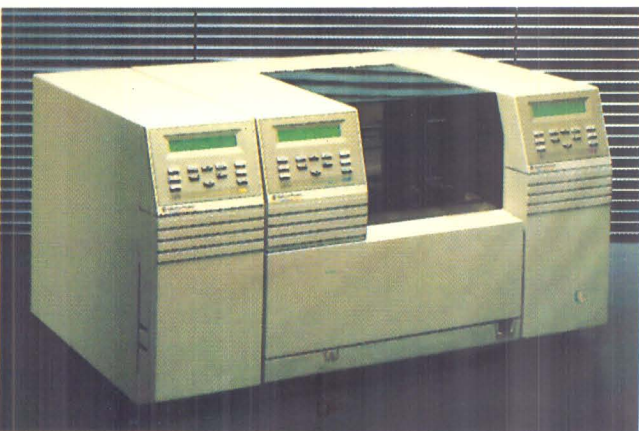
 **Metrohm**
Ion analysis

- ΠΕΧΑΜΕΤΡΑ • ΑΓΩΓΙΜΟΜΕΤΡΑ
- ΙΟΝΤΟΜΕΤΡΑ • ΤΙΤΛΟΔΟΤΕΣ
- ΧΡΩΜΟΓΡΑΦΟΙ ΙΟΝΤΩΝ
- ΠΟΛΑΡΟΓΡΑΦΟΙ • ΗΛΕΚΤΡΟΔΙΑ
- ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΥΓΡΑΣΙΑΣ KARL FISCHER



**LEEMAN
LABS, INC**

- ΦΑΣΜΑΤΟΜΕΤΡΑ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ (ICP)
- ΑΤΟΜΙΚΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ
- ΑΝΑΛΥΤΕΣ ΚΥΑΝΙΟΥ
- ΠΡΟΤΥΠΑ ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ ΜΕΤΑΛΛΩΝ ΑΑ/ICP



 **THERMO
SEPARATION™
PRODUCTS**

- THERMO SEPARATION PRODUCTS
(ΠΡΩΗΝ SPECTRA PHYSICS)
- ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΥΓΡΗΣ ΧΡΩΜΟΓΡΑΦΙΑΣ (HPLC)
- CAPILLARY ELECTROPHORESIS
- ΑΝΑΛΥΤΕΣ ΥΔΡΑΡΓΥΡΟΥ



BOMEM
Hartmann & Braun

- ΦΑΣΜΑΤΟΜΕΤΡΑ FT-IR
- FT-IR RAMAN
- NEAR - MID - IR