**ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΛΙΠΟΣΩΜΙΚΩΝ ΜΟΡΦΩΝ ΠΟΥ ΕΝΣΩΜΑΤΩΝΟΥΝ ΔΑΠΤΟΜΥΚΙΝΗ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ, ΜΙΚΡΟΡΟΗΣ (MICROFLUIDICS) ΚΑΙ ΣΥΜΒΑΤΙΚΕΣ, ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΟΣ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ**

**Χ. Κυπραίου1,\*, Φ. Γκάρτζιου1, Σ. Γ. Αντιμισιάρη 1,2**

1Εργαστήριο Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, 26500 Πάτρα, Ελλάδα

2 Ινστιτούτο Επιστημών Χημικής Μηχανικής (ΙΤΕ/ΙΕΧΜΗ), 26504 Πάτρα, Ελλάδα

*\** *kypraiou.charikleia@gmail.com*

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Η αλόγιστη χρήση αντιβιοτικών έχει οδηγήσει σε σημαντικά προβλήματα ανθεκτικότητας, γεγονός που απαιτεί καινοτόμες θεραπείες, ειδικά έναντι σταφυλοκοκκικών λοιμώξεων. Η δαπτομυκίνη είναι ένα αντιβιοτικό, δραστικό έναντι Gram θετικών βακτηρίων και χρησιμοποιείται για θεραπεία λοιμώξεων από σταφυλόκοκκο[1].

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η παρασκευή λιποσωμάτων διαφορετικών λιπιδικών συστάσεων, που ενσωματώνουν το φάρμακο δαπτομυκίνη, ο φυσικοχημικός χαρακτηρισμός τους, καθώς και η μελέτη αποδέσμευσης του φαρμάκου.

Παρασκευάστηκαν λιποσώματα που εγκλωβίζουν δαπτομυκίνη με τρείς διαφορετικές τεχνικές: την ενυδάτωση λεπτού υμενίου (Thin Film)[2], τα αφυδατωμένα-επανενυδατωμένα κυστίδια (DRVs)[3] και την ανάμιξη με μικροροή (NanoAssemblr®, Precision Nanosystems, με συνθήκες Flow Rate Ratio (FRR) 5:1 και Total Flow Ratio (TFR) 12ml/min)[4]. Οι λιπιδικές αναλογίες που επιλέχθηκαν είναι PC/PG/Chol (8:2:5), PC/PG/Chol (8:2:10) και PC/Chol (1:1). Η ποσοτικοποίηση της δαπτομυκίνης πραγματοποιήθηκε με υγρή χρωματογραφία υψηλής πίεσης (HPLC), ενώ των φωσφολιπιδίων με χρωματομετρική μέθοδο Stewart. Τα λιποσώματα χαρακτηρίστηκαν ως προς τον εγκλωβισμό του φαρμάκου (%), το μέγεθος και την κατανομή του(PDI) και το ζήτα δυναμικό τους (με δυναμική σκέδαση φωτός, Zetasizer, Malvern). Η μελέτη απελευθέρωσης του φαρμάκου πραγματοποιήθηκε με τοποθέτηση των δειγμάτων σε μεμβράνες διαπίδυσης και την χρήση ρυθμιστικού διαλύματος φωσφορικών (PBS) εξωτερικά, σε θερμοκρασία 37οC, υπό ανάδευση.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο εγκλωβισμός είναι σημαντικά μεγαλύτερος, της τάξης του 30%, στα λιποσώματα που παρασκευάστηκαν με τις μεθόδους DRV και Thin Film σε όλες τις λιπιδικές αναλογίες, συγκριτικά με αυτά που παρασκευάστηκαν με Microfluidics(~4%). Επιπλέον το μέγεθος των λιποσωμάτων με τις συμβατικές τεχνικές, ήταν κατά μέσο όρο 102nm με PDI 0,050, ενώ με Microfluidics κυμαίνονταν στα 130nm με PDI 0,300. Τα λιποσώματα με PG έδειξαν μεγαλύτερο αρνητικό φορτίο. Τέλος, στις μελέτες απελευθέρωσης με τις μεθόδους μικροροής, το φάρμακο φαίνεται να απελευθερώνεται ταχύτερα (στις 72 ώρες το 99%), συγκριτικά με τις συμβατικές μεθόδους, που χαρακτηρίζονται από σημαντικά πιο αργό ρυθμό αποδέσμευσης.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** λιποσώματα, δαπτομυκίνη, εγκλωβισμός

**ΑΝΑΦΟΡΕΣ**

[1] Steenbergen J.N., Alder J., Thorne G.M. & Tally F.P. (2005). *J. Antimicrob. Chemother.* 55 (3): 283-288.

[2] Zhang H. (2017). *Methods mol. biol*. 1522: 17-22.

[3] Antimisiaris S.G. (2017). Methods mol. biol. 1522: 23-47.

[4] Carugo D., Bottaro E., Owen J., Stride E. & Nastruzzi C. (2016). *Sci Rep*. 19 (6): 25876