

PEPTID-ALAPÚ HATÓANYAGSZÁLLÍTÓ RENDSZEREK BIODISZTRIBÚCIÓJÁNAK MRI VIZSGÁLATA

Horváti Kata¹, Szigeti Krisztián², Voszka István³, Kósa
Nikoletta³, Kiss Éva⁴, Gyulai Gergő⁴, Bősze Szilvia¹

¹MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport

²SE Nanobiotechnológiai és In Vivo Képző Központ

³SE Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet

⁴ELTE Kémiai Intézet, Határfelületi- és Nanoszerkezetek Laboratóriuma

ANTITUBERKULOTIKUMOK LIPO-PEPTID HORDOZÓN: ORÁLISAN ADHATÓ NANO-KÉSZÍTMÉNYEK

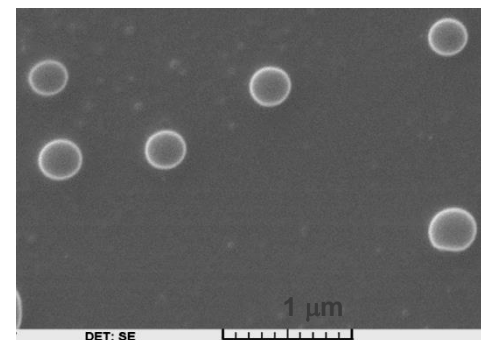
palmitinsav

hordozó peptid

hatóanyag

**PLGA (poli(laktid-ko-glikolid))
nanokapszulázás**

- biodegradábilis, biokompatibilis kopolimer
- FDA, EMI engedély

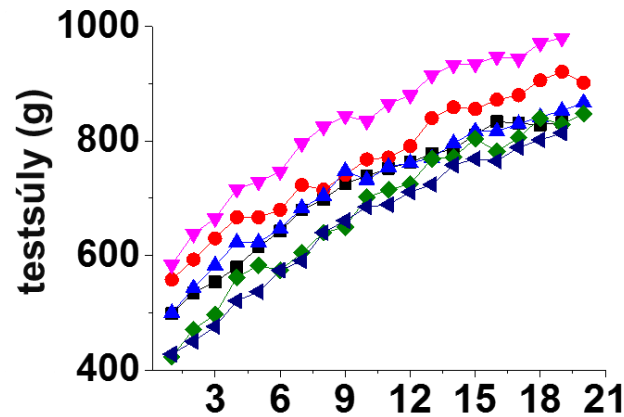


pT5i-PLGA nanorészecskék
pásztázó elektronmikroszkópos felvétel

hordozó peptid: Tuftsin analóg
(fagocitózist stimuláló peptid)

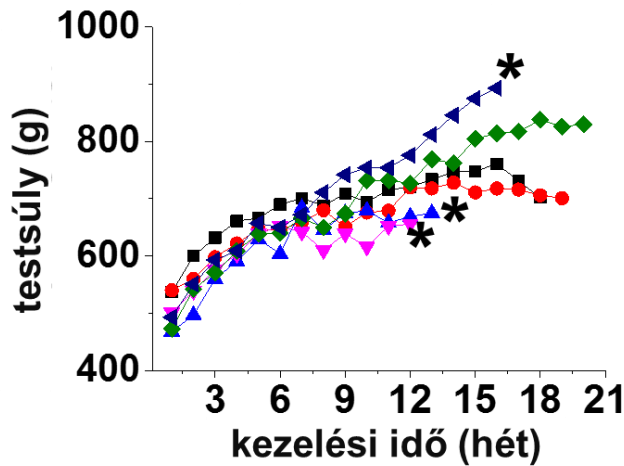
Becsomagolási hatékonyság: $92 \pm 7\%$!

IN VIVO TERÁPIÁS HATÉKONYSÁG



| állat | tüdő | lég | máj | vese |
|-------|------|-----|-----|------|
| 1 | - | - | - | - |
| 2 | - | - | - | - |
| 3 | - | - | - | - |
| 4 | - | - | - | - |
| 5 | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - |

PLGA-pT5820



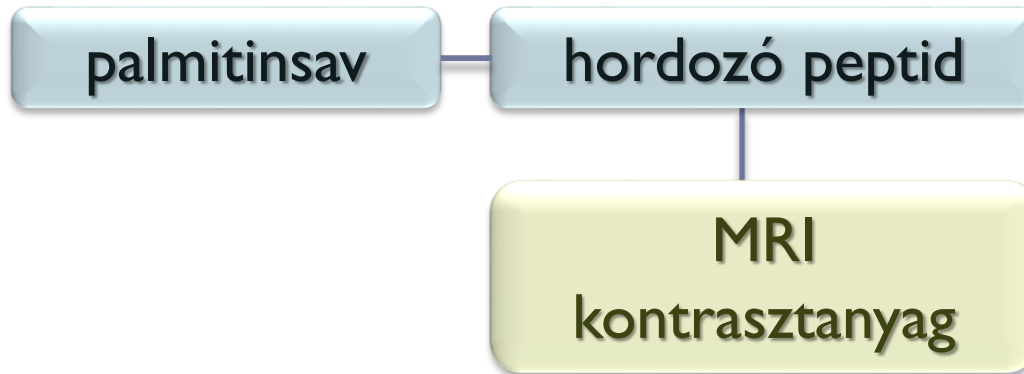
| állat | tüdő | lég | máj | vese |
|-------|------|-----|-----|------|
| 1 | - | ++ | - | - |
| 2 | - | + | - | - |
| 3 | + | ++ | + | - |
| 4 | ++ | +++ | ++ | ++ |
| 5 | + | +++ | + | + |
| 6 | - | +++ | ++ | + |

KONTROLL

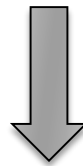
+++ : confluent colonies; ++ : innumerable colonies, but not confluent; + : 50-100 colonies; 0 : no colonies were observed

6 hetes albinó tengerimalacok, intramuscularis fertőzés: *Mtb* H37Rv, kezelés heti 2-szer, 12 héten keresztül, orális adminisztráció, 40mg/ttkg, szervekből CFU meghatározás, metszetek,

A BIODISZTRIBÚCIÓ MRI VIZSGÁLATA




A kontraszt erősítésre leggyakrabban használt vegyületek gadolínium alapúak (Pl. Magnevist, Dotarem, Magnetol Gadavist, stb.).



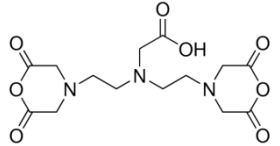
Lipo-peptid – kelátor - Gd komplex szintézise




LIPO-PEPTID – DTPA-GD KOMPLEX SZINTÉZISE

Palmitoil-Thr(tBu)-Lys(Boc)-Pro-Lys(Dde)-Gly- 

- 1. 2% N₂H₂*H₂O
- 2. 10 ekv. **DTPA-dianhidrid**,/ DMSO, 30 ekv. HOBT
2p előaktiválás, 3 óra kapcsolás¹



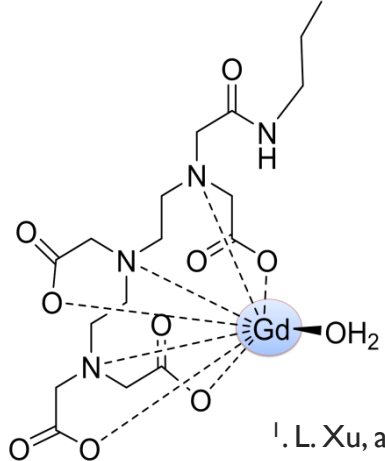
Palmitoil-Thr(tBu)-Lys(Boc)-Pro-Lys(**DTPA**)-Gly- 

TFA hasítás (2,5% TIS, 2,5% H₂O)

Palmitoil-Thr-Lys-Pro-Lys(**DTPA**)-Gly

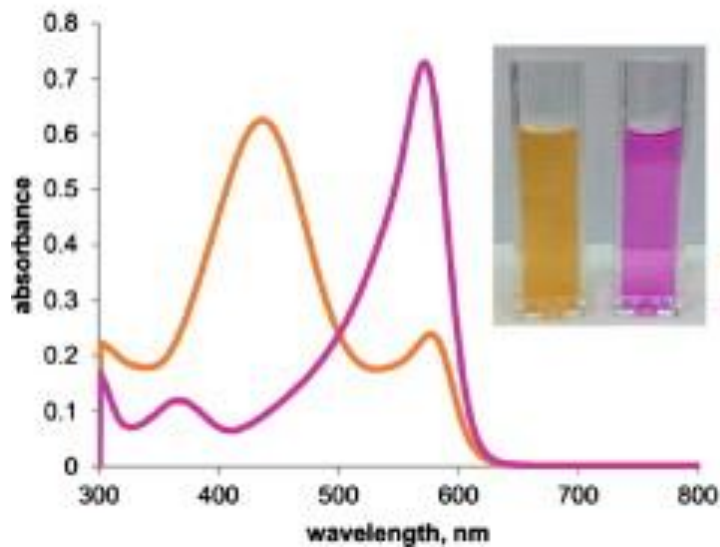
- 1. GdCl₃*6H₂O (0,1M NH₄OAc, pH=6)
- 2. HPLC tisztítás

Palmitoil-Thr-Lys-Pro-Lys-Gly

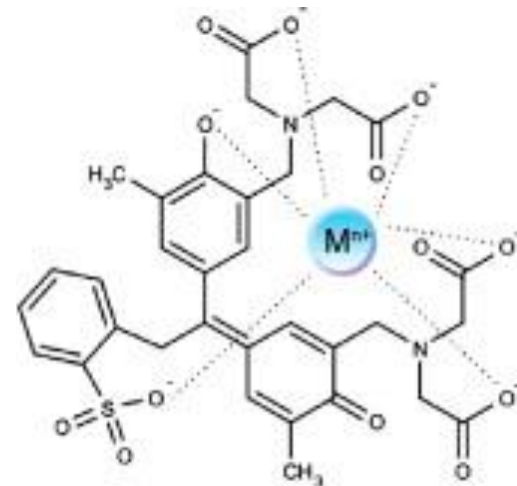


¹. L. Xu, et al. *PNAS* **2012**, 109: 21295–21300.

SZABAD GADOLINIUM TARTALOM ELLENŐRZÉSE – XYLENOL ORANGE PRÓBA



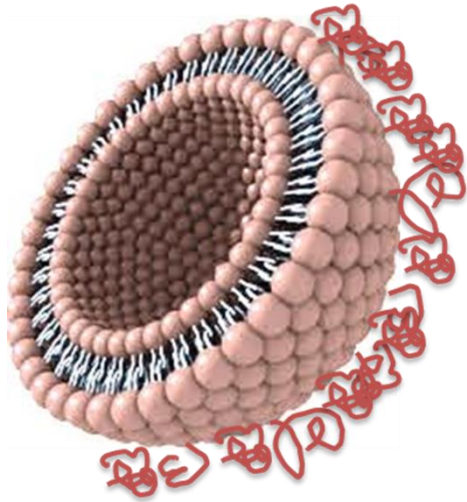
— XO kontroll
— XO-Mn
komplex



$M^{n+} = Zn^{2+}, Tb^{3+}, Gd^{3+}, Mn^{2+}, Ca^{2+}$

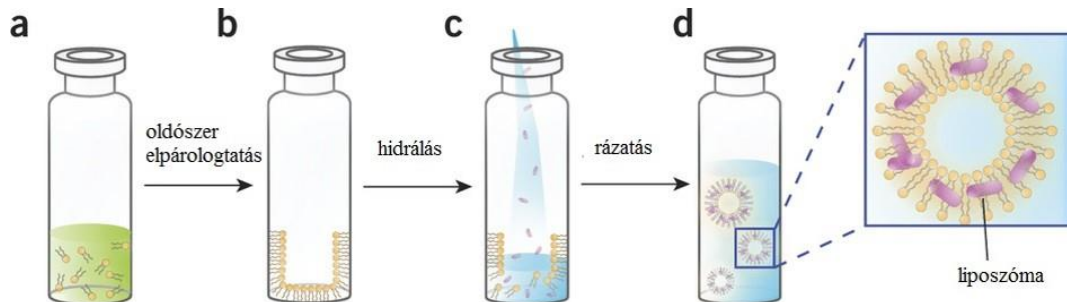
FORMULÁZÁS 1: ÖSSZETETT LIPOSZÓMA

Háromkomponensű összetett liposzóma rendszer előállítása és a gadoliniumot tartalmazó lipo-peptid konjugátum becsomagolása.



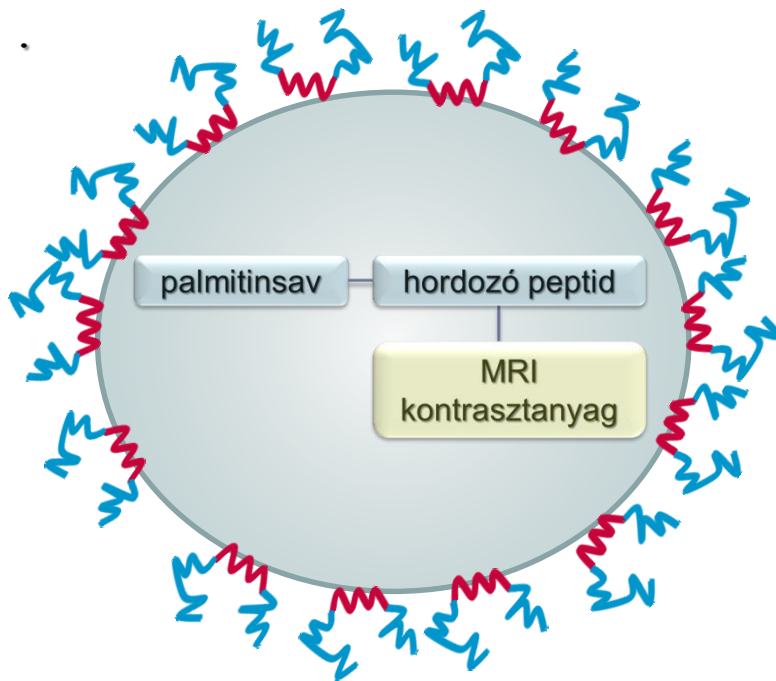
Liposzóma alkotók:

- dioleoil-foszfátidiletanolamin (DOPE)
- koleszteril-hemiszukcinát (CHEMS)
- polietilén-glikolhoz kapcsolt disztearoilfoszfátidiletanolamin (DSPE-PEG)

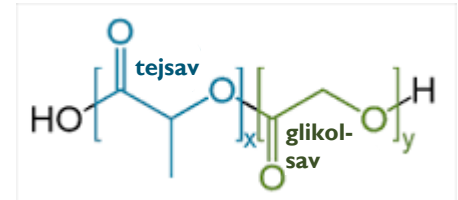


FORMULÁZÁS 2: PLGA

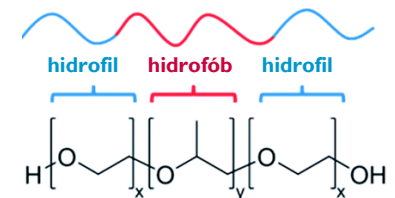
Poliészter típusú politejsav és poliglikolsav kopolimer (PLGA) hatóanyaghordozó nanorészecskék



PLGA:



Pluronic F127:



MRI - ELŐVIZSGÁLATOK



KÖSZÖNÖM A FIGYELMET ÉS A
MEDINPROT TÁMOGATÁSÁT

