

Liposzómas gyógyszerhordozó rendszerek

DAMOKOS KINGA, SZÉKELY MIKÓ KOLLÉGIUM, SEPSISZENTGYÖRGY

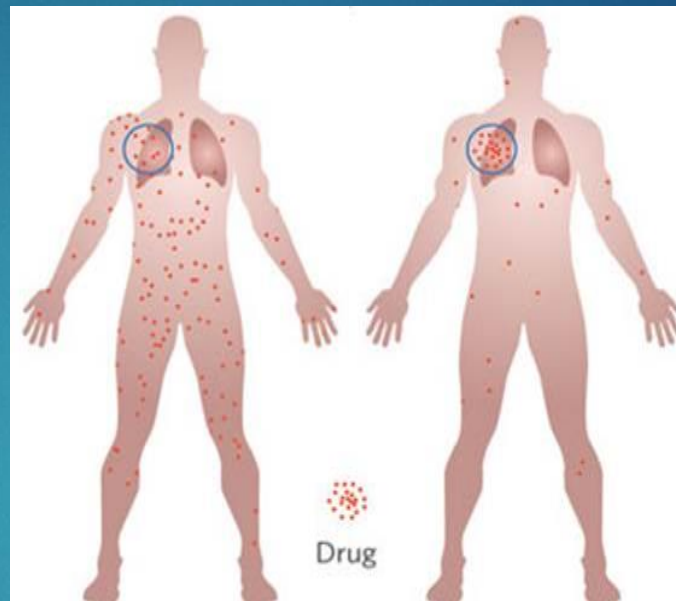
MAJOR ÁBEL, FÖLDES FERENC GIMNÁZIUM, MISKOLC

SÓTI MÁRTON, EGÉSZSÉGÜGYI KÖZÉPISKOLA - ZENTA

MENTOROK: NAGYNÉ DR. NASZÁLYI LÍVIA
DR. SZIGYÁRTÓ IMOLA CSILLA

Miért jók a liposzómás gyógyszerhordozók?

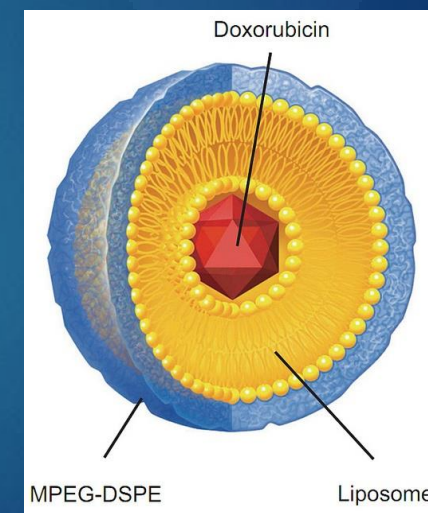
- ▶ természetazonosak
- ▶ kevesebb a toxikus hatás
- ▶ célzott bejuttatás
- ▶ kevesebb hatóanyagszükséglet



Barenholtz, Nature Nanotechnology 7, 483–484 (2012)

Elvárások

- ▶ sokáig keringjen a vérben
- ▶ stabilitás
- ▶ a hatóanyagot magában kell tartania
- ▶ a tumorban kiengedje a hatóanyagot

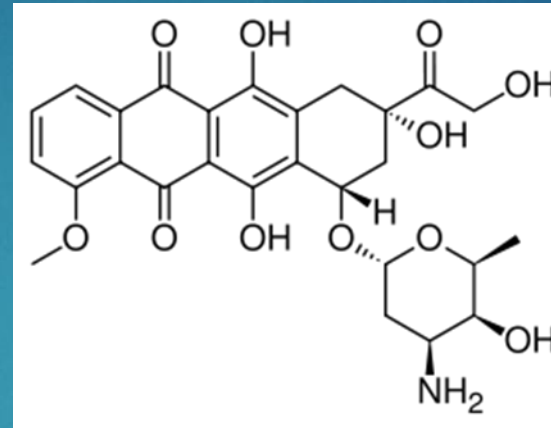


www.pinterest.com

Célkitűzés

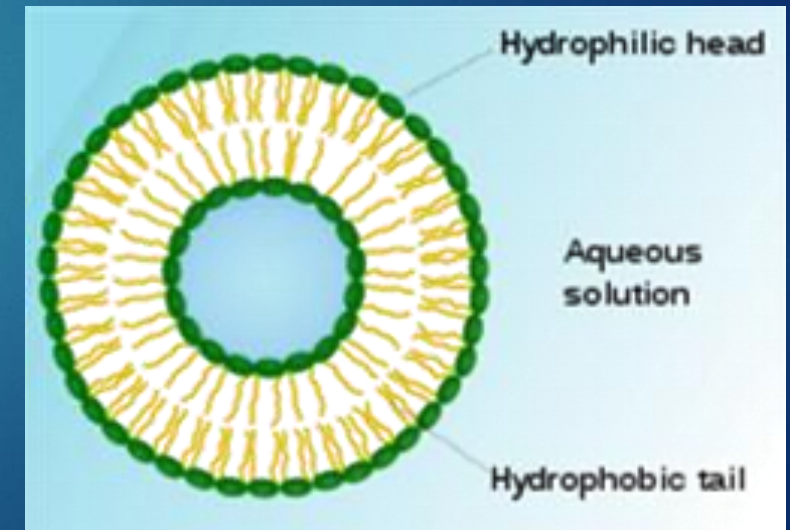
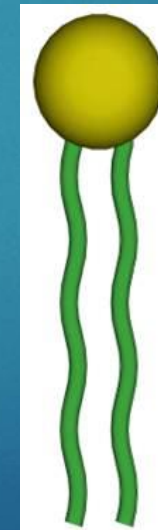
- ▶ A gyári Caelyxhez hasonló készítmény előállítása
- ▶ Szerkezetvizsgálat

Doxorubicin



Mi a liposzóma?

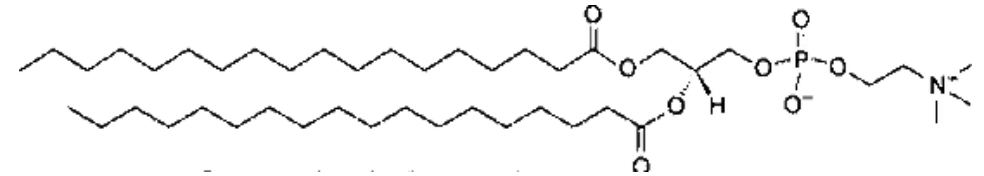
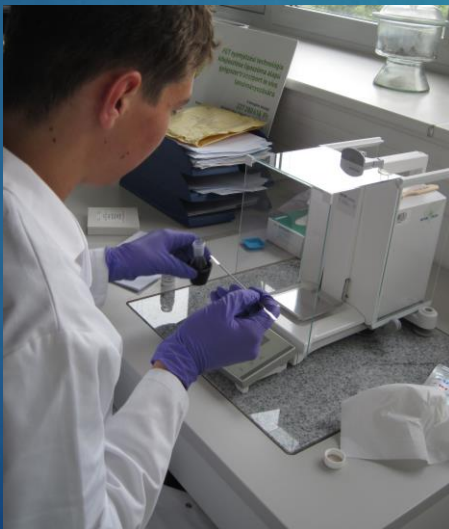
- ▶ Amfipatikus lipid kettősrétegekből álló, egy vagy több vizes fázist tartalmazó részecske



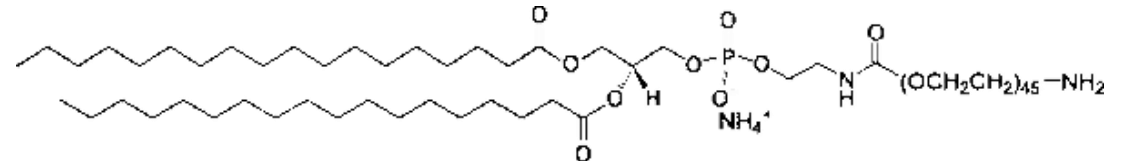
Kísérleti eljárások

ANYAGOK
ELJÁRÁSOK
VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

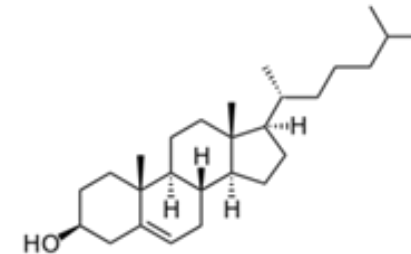




▶ **HSPC**



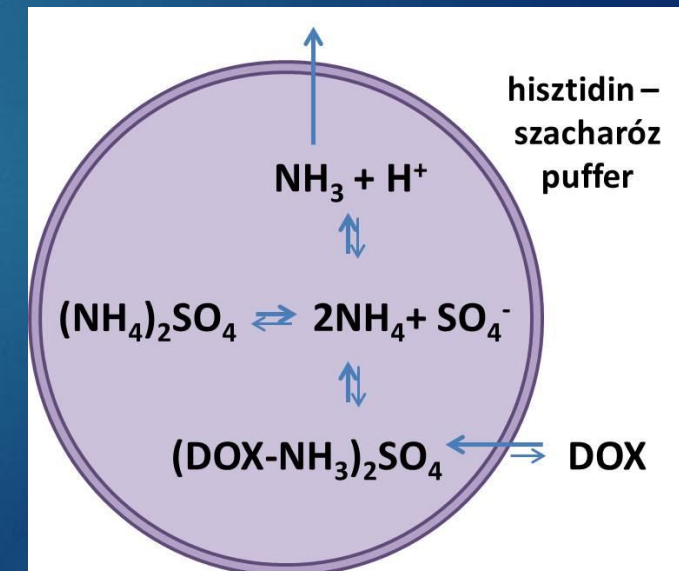
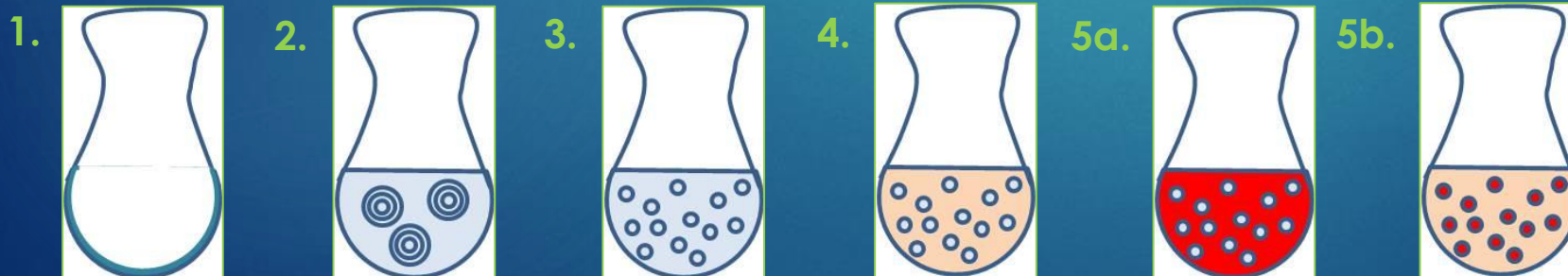
▶ **DSPE-PEG2000 9,59 mg**



► KOLESZTERIN

Liposzóma készítés

1. Lipidek bemérése, feloldása, oldószer eltávolítása
2. Lipidek hidratálása: multilamellás vezikulák kialakítása
3. Extrudálás: unilamellás vezikulák kialakítása
4. Puffer-gradiens kialakítás
5. Hatóanyag-betöltés



MÉRÉSEK

Morfológiai meghatározás

1. **SAXS** – kisszögű röntgenszórás
 - ▶ Méret, méreteloszlás
2. **DLS**- dinamikus fényszórás
 - ▶ Méret, méreteloszlás
3. **FF-TEM** –fagyasztva töréses transzmissziós elektronmikroszkópia
 - ▶ Liposzómák átmérője, alakja

Szerkezeti vizsgálatok

1. **FTIR- Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópia**
2. **UV-látható spektroszkópia**
 - ▶ Stewart-módszer-lipidmeghatározás
 - ▶ Kalibráló sor és minták
(lipid+kloroform+1 ml ammónium-ferrotiocianát festék)
 - ▶ Doxorubicin tartalom meghatározás-betöltési hatások
 - ▶ 0, 5, 10, 20 percenként vett minta
 - ▶ Kioldási próba
 - ▶ ammónium-klorid puffer és hisztidin, 3 órás keverés

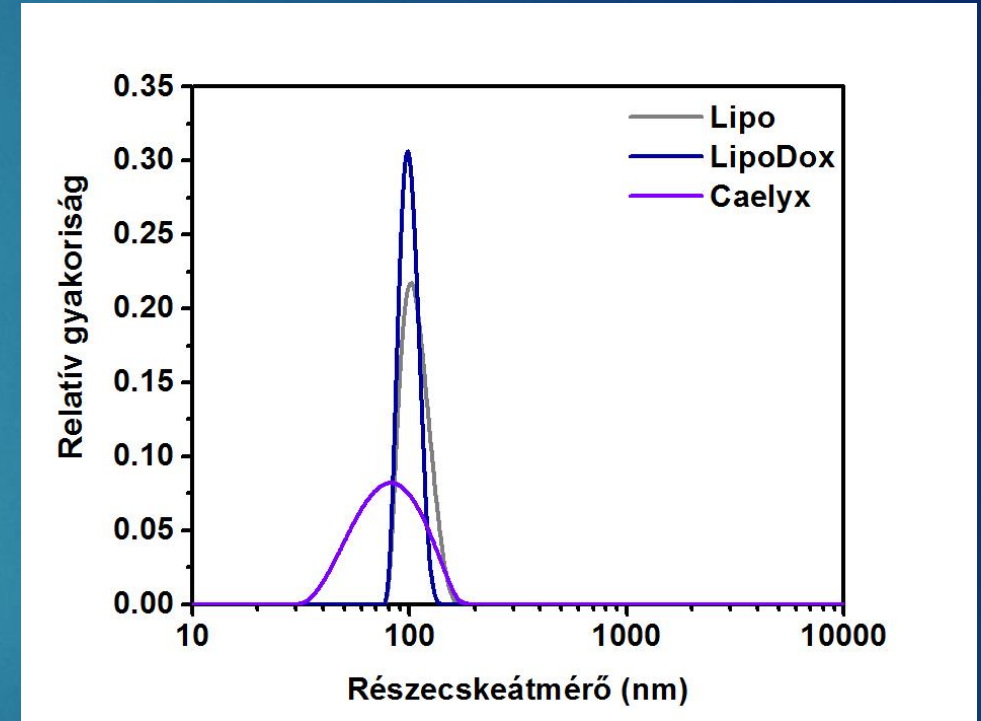
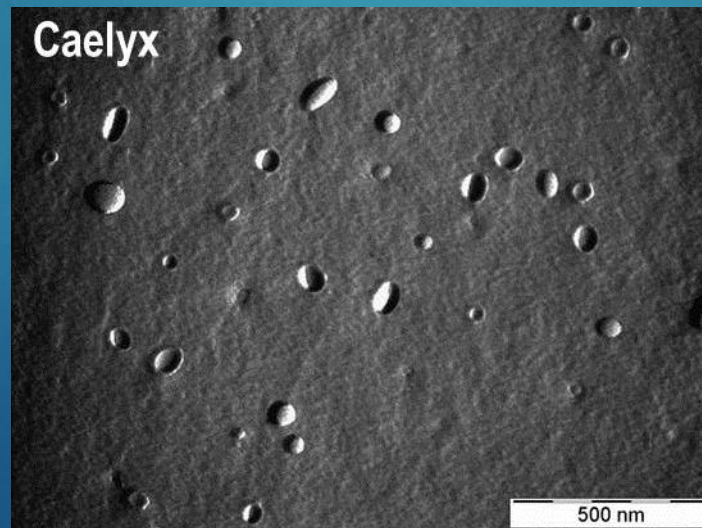
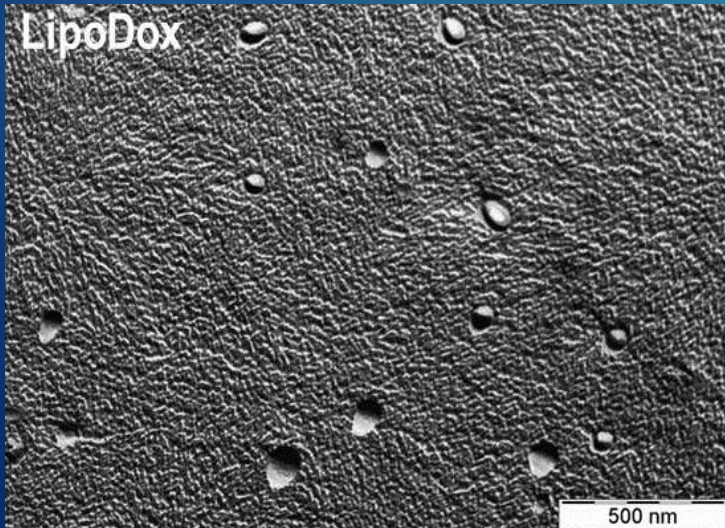
Eredmények

VIZSGÁLATOK KIÉRTÉKELÉSE
KÖVETKEZTETÉSEK

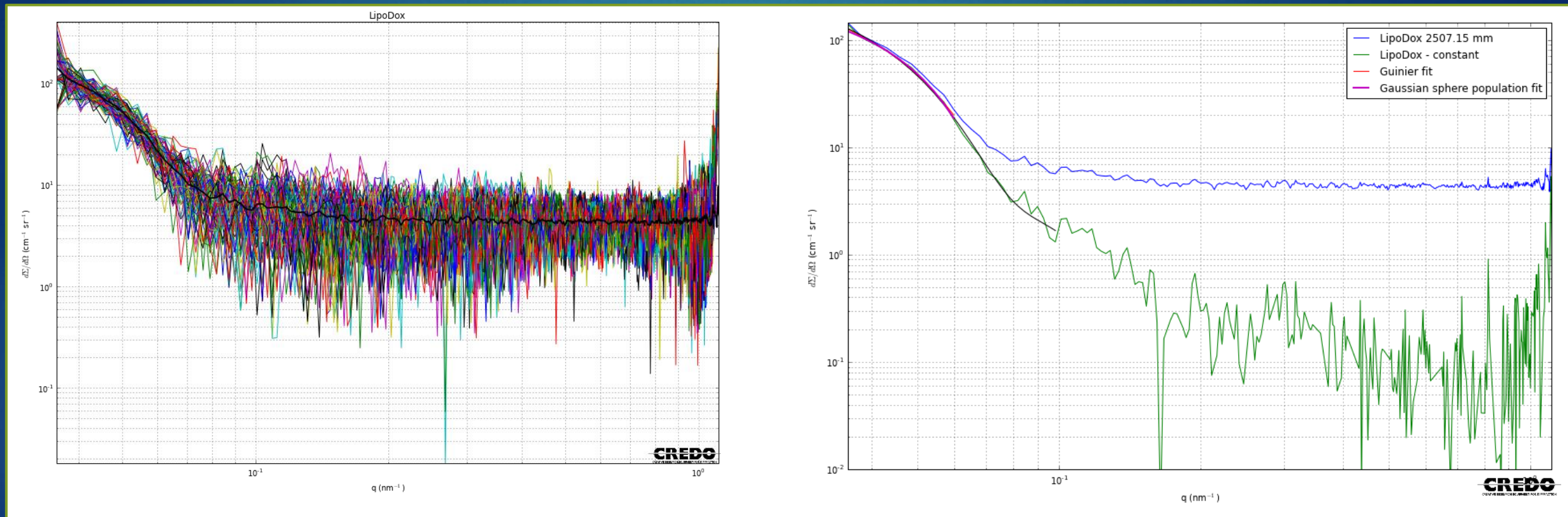


Morfológia (alak, méret)

- ▶ **FF-TEM** –fagyasztva töréses transzmisszió
- ▶ **DLS**- Átlagos átmérők:
 - ▶ Lipo: $116\text{nm} \pm 46\text{nm}$
 - ▶ LipoDox: $107\text{nm} \pm 41\text{nm}$
 - ▶ Caelyx: $77\text{nm} \pm 44\text{nm}$



Morfológia (alak, méret) - SAXS

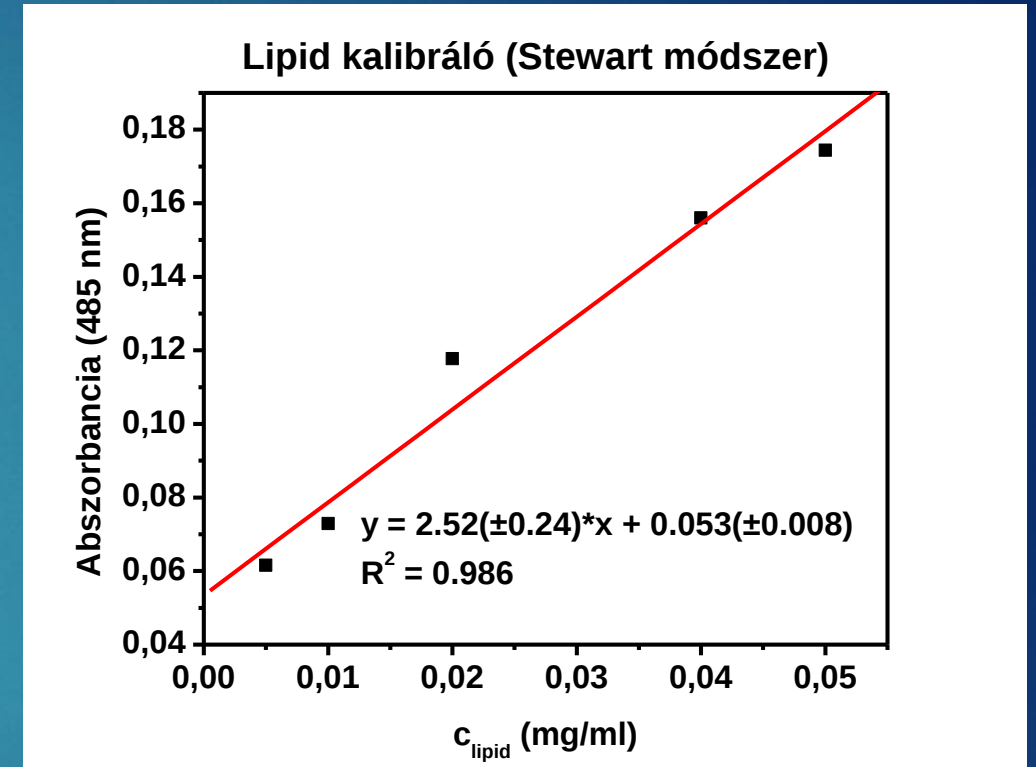
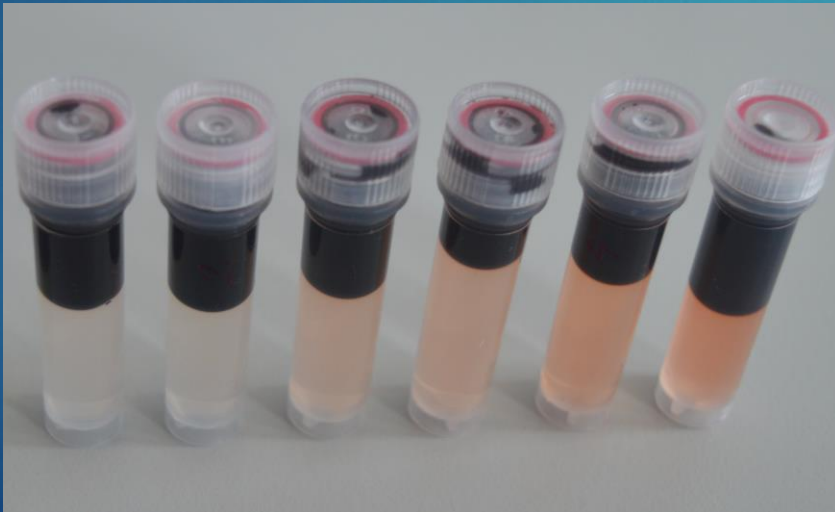


► Spektrum-illesztésből meghatározott átlagos átmérők:

- Lipo: $109,9 \pm 0,8$ nm
- LipoDox: $110,2 \pm 0,7$ nm
- Caelyx: $78,9 \pm 0,7$ nm

Lipidtartalom

- ▶ Végigkövettük, hogy a szintézis egyes fázisai közben hogyan változik a készítmény lipidtartalma
 - ▶ **Bemért: 16 mg/ml**
 - ▶ **Extrudálás előtt: 15,08 mg/ml**
 - ▶ **Extrudálás után: 11,6 mg/ml**



Kb. 20% veszteség

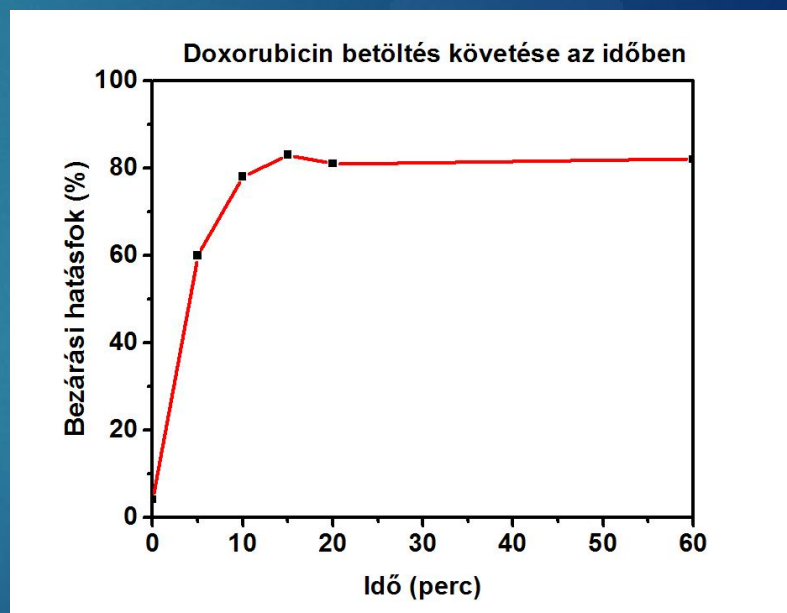
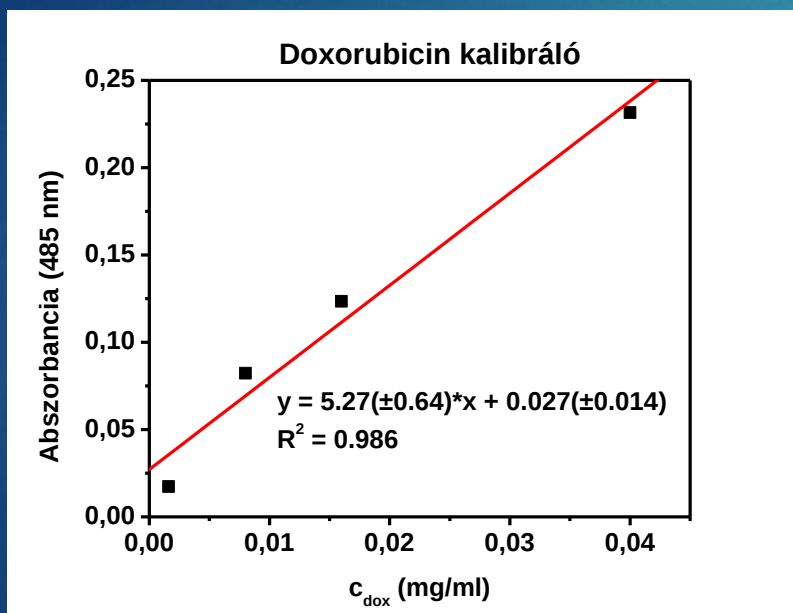
Doxorubicin betöltés, kioldás

▶ Bezárt hatóanyag mennyiség

- ▶ **Caelyx** **2 mg/ml**
- ▶ **LipoDOX** **0,67 mg/ml**

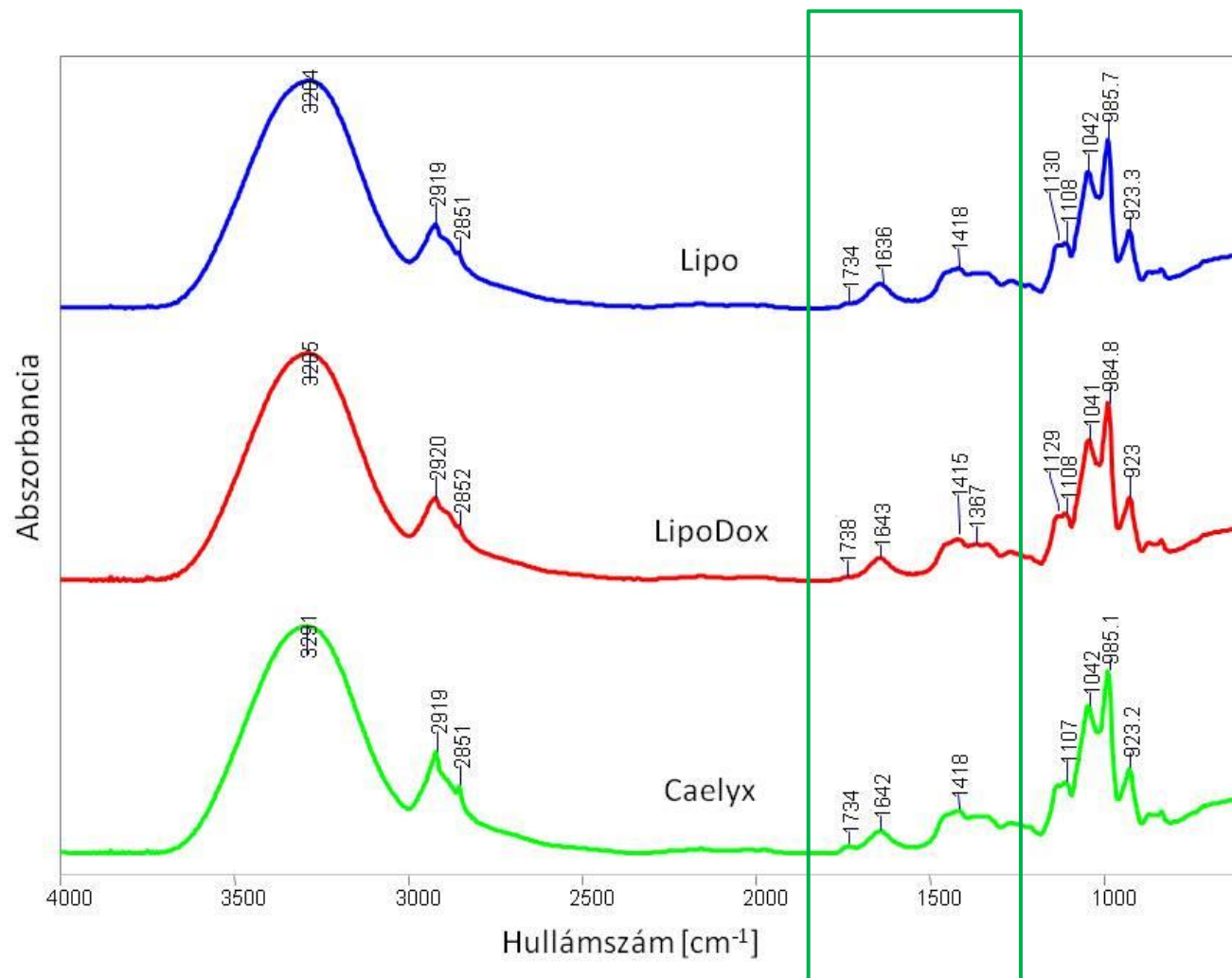
▶ Betöltési idő: kb. 10 p

▶ Betöltési hatások: 83%



▶ Kioldási próba: közel 100%-os hatásokkal kioldódott

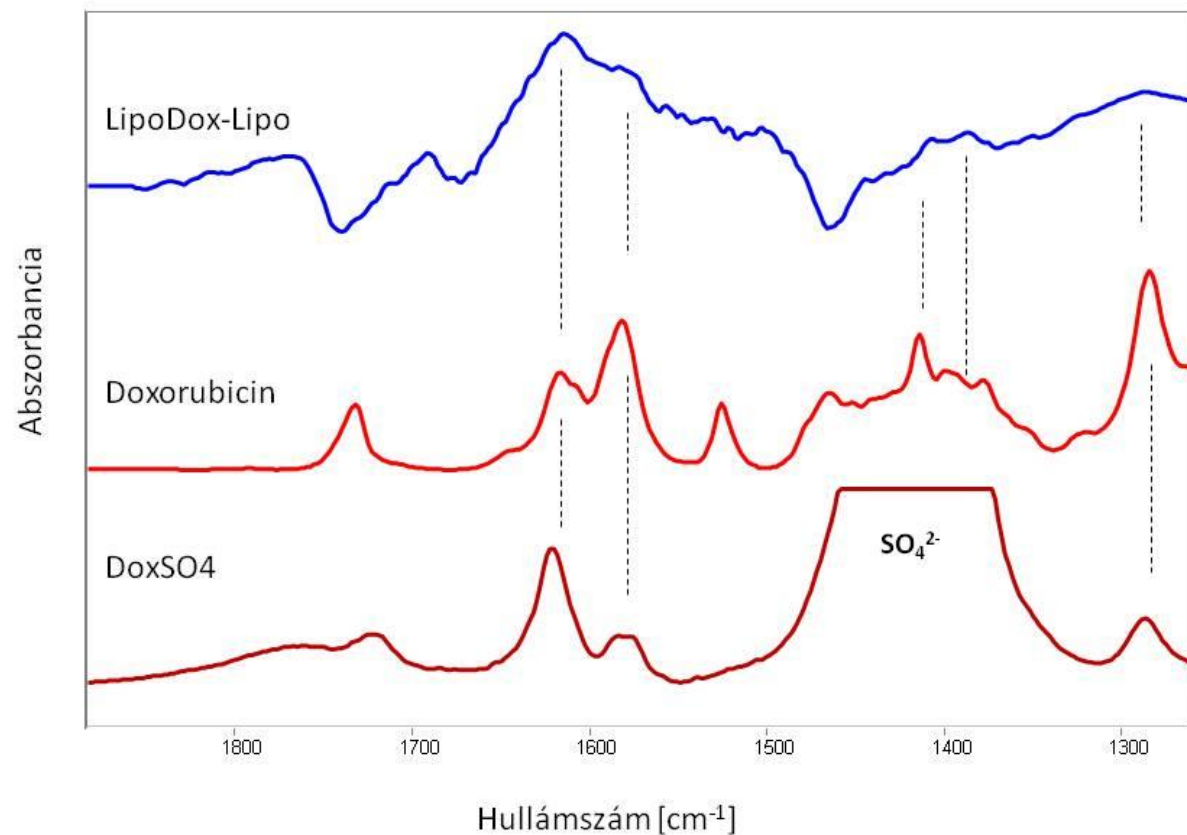
FTIR- szerkezet vizsgálat



- ▶ Nagyon hasonló spektrumok
- ▶ Kivonással a különbségek láthatóvá válnak



FTIR- szerkezet vizsgálat



► Különbség spektrum:



- Caelyx mintában DOX-szulfát látható
- LipoDox mintában nem a DOX-szulfát színe az uralkodó

Okok:

- A be nem töltődött DOX is jelen van
- A kevesebb betöltött DOX mennyiség

Összefoglalás



**A kereskedelmi forgalomban kapható készítményhez hasonló
gyógyszerhordozó sikeres előállítása,
széles körű jellemzése**

Liposzómakészítési technika, műszerek, analitikai módszerek
megismerése

Irodalmazás

Mintapreparálás

Fizikai-kémiai jellemzés vizsgálati módszerekkel

Eredmények kiértékelése

Előadás

Köszönetnyilvánítás

- ▶ MTA Természettudományi Kutatóközpont
- ▶ Lendvayné Dr. Győrik Gabriella
- ▶ Nagyné Dr. Naszályi Livia
- ▶ Dr. Szigyártó Imola Csilla
- ▶ Prof. Dr. Bóta Attila
- ▶ Wacha András
- ▶ Dr. Mihály Judith
- ▶ Kiss Teréz

