

# PHARMinPROT



Fehérjéket tartalmazó  
gyógyszerkészítmények  
Pharmaceuticals Incorporating  
Proteins

*Bóta Attila – Marosi György*

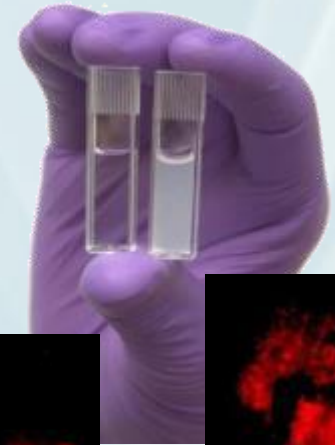
*MTA TTK Biológiai Nanokémia Kutatócsoport*

*BME SzKT SafecoPharmTech Kutatócsoport*

**Mottó:**

*„Jóvoltából az egészség terjed a földön.” (Sir 38,7-8)*

# Makromolekulás bio-gyógyszerek



Nagyobb hatékonyság

de

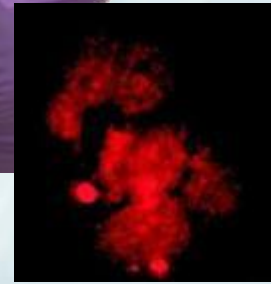
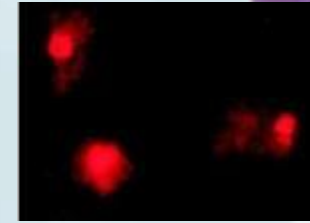
kisebb stabilitás



**Munkánk célja:**

Ok:

pl. aggregáció



- **Technológiák kidolgozása** olyan hordozó nanostruktúrák előállítására, amelyek a fizikai és kémiai **szerkezet stabilitását jobban biztosítják**, mint a jelenleg elterjedt parenterális készítmények.
- **Innovatív gyógyszerek és gyors diagnosztikai módszerek** kialakítása költséghatékony, flexibilis, a minőséget és a biztonságot szolgáló eljárással.
- **Nanotechnológiák jobb megértése** vizsgálati technikák továbbfejlesztése segítségével.

## *WHO - IMI preferenciák:*

# **Priority Medicines for Europe and the World**

„Implement of new approaches for the development and production of **biopharmaceuticals**, vaccines, cell-based therapies, tissue engineering, gene therapies, preventive medicines or more rapid diagnostics; Conduct research in **manufacturing technology** to produce the **innovative** medicines through **highly flexible and cost-effective processes** that guarantee **high quality and safety**; Develop new simple and robust process and **product analytical tools** to assure **highly controlled** and safe production processes, including **effective methods to detect and prevent** adventitious agent **contaminations**; Develop and/or **optimize** vaccine/**protein formulation** and conduct more research for **the right excipients that increase stability**, especially **with regard to proteins** and the new and complex multivalent vaccines.”

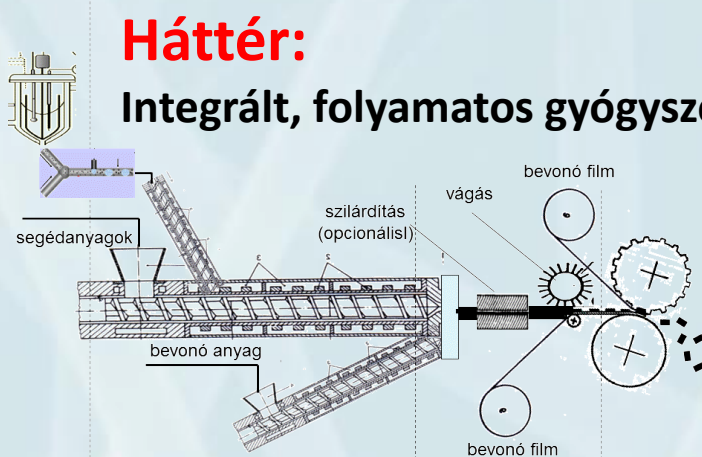
## Az együttműködés lényege:

- **biogyógyszerhordozó nanostruktúrák:** léptéknövelhető, gazdaságos technológiával,
- költséges és időigényes **analitikai módszerek** kiváltása,

a gyógyszeripar érdekeit szolgálva.

### Háttér:

**Integrált, folyamatos gyógyszer technológiai modell laboratórium (PML)**



- a Richter Gedeon Nyrt-vel közösen
- eredeti javaslat: 2008

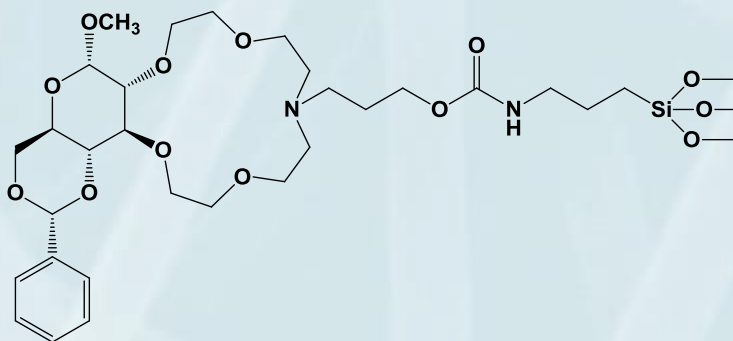
**A technológia megbízhatóságának fokozása,  
a szennyezések minimalizálása:**

- **kemometriával támogatott valós idejű spektrometriai módszerek** és
- **kisszögű röntgendiffrakciós (SAXS) módszerek** fejlesztésével.



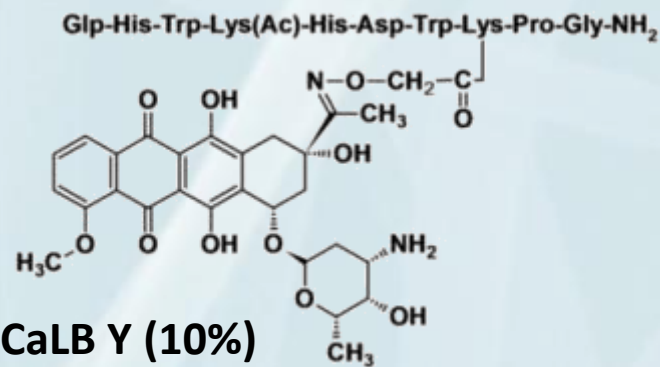
# Flow technológia

Királis organokatalizátorok  
rögzítése nanoszálakhoz:

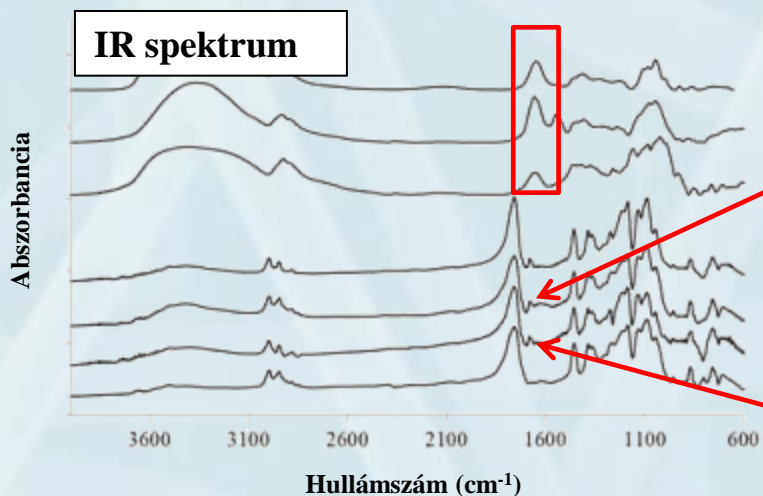


Jelentősége:  
pl. peptid szintézis

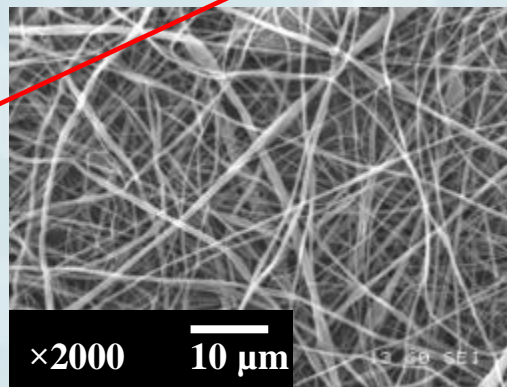
Együttműködés (OTKA 104045)  
ELTE MTA Peptidkémiai  
Kutatócsoport Mező Gábor →  
szubkután rákellenes szer:



Biokatalizátorok rögzítése



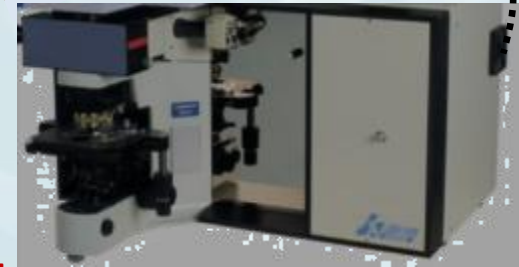
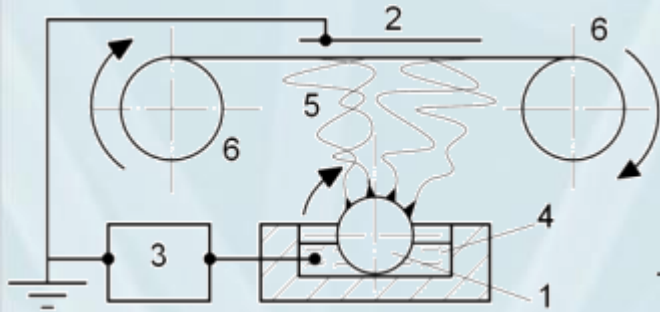
Novozym® CaLB Y (10%)



Lipase PS (10%)

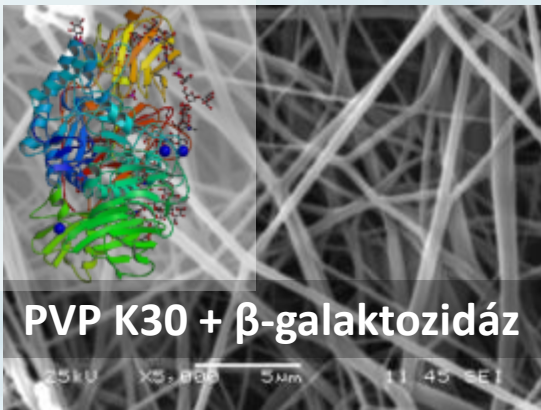
Novozym® CaLB L (10%)

# Nanoszálképzés Raman kontrollal



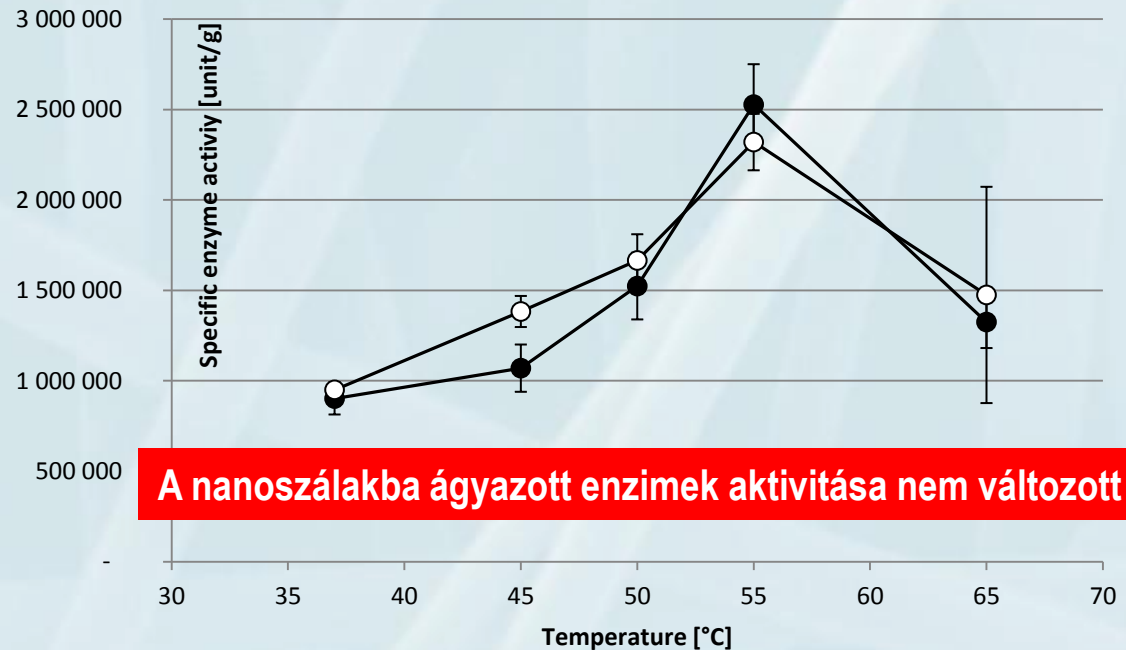
**Gyógyszerforma néhány mg hatóanyagból is.**

**Stabil gyógyszerforma laktózérzékenység ellen:**



**PVP K30 +  $\beta$ -galaktozidáz**

**Találmányi bejelentés elbírálás alatt**



**A nanoszálakba ágyazott enzimek aktivitása nem változott**

● Unprocessed  $\beta$ -Galactosidase ○  $\beta$ -Galactosidase embedded into PVP K90

**Kísérletek: baktériumok, őssejtek, interferon, extracelluláris mátrix**

# Raman szabályozás kemometriai elemzéssel

PLC szabályzó  
(Stardom)



Elküldi a mérési paramétereket

Fogadja a

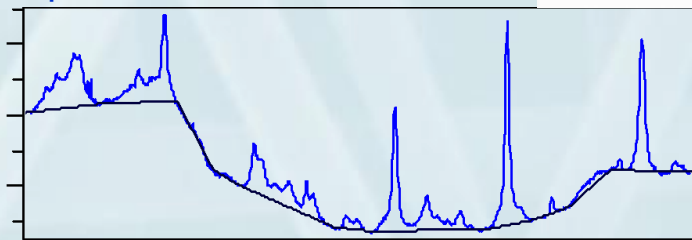
spektrális koncentrációkat

Szabályozás: hőmérséklet, keverés...

**Sokváltozós:  
pontos, robosztus!**

Alapvonal kiszámítása

Alapvonal pontok a kiválasztott hulláms



Kommunikáció  
soros porton  
keresztül

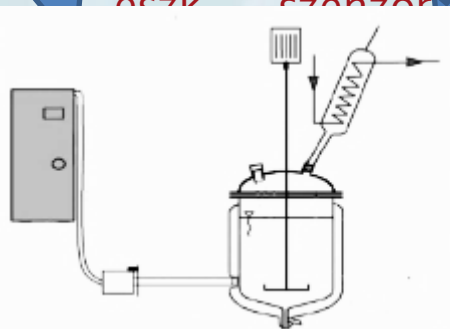
Kapcsolat

Többi

Raman

cszk

szonzor



Raman mikroszkóp  
számítógépe  
(Labram)



Raman mérés,  
a VB Script futtatása,

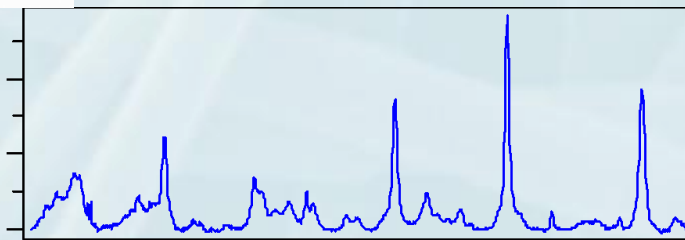
alapvonal korrekció

CLS számítások

Elküldi a spektrális koncentrációt

teljes spektrumon alapuló szabályozás

Alapvonal korrekcióval és CLS modellezéssel



**Alkalmazás: fermentáció, szintézis, kristályosítás, készítmény előállítás**

# Szinergia

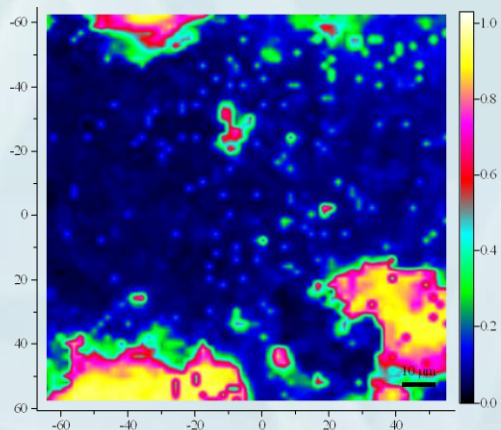
Peptid és fehérje nanostruktúrák kontrollált előállítása liposzómák alkalmazásával és anélkül

Morfológiai és szerkezetvizsgálatok: orientációs hatások vizsgálata

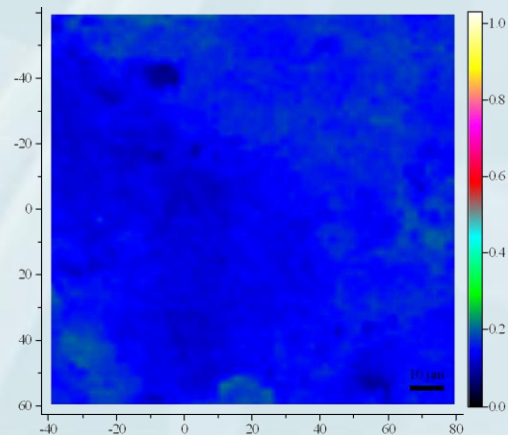
**Raman** – **SAXS** – **NMR (?)** kombinált analízisek és a szerkezet modellezése

1. CREDO

A kooperáció kiterjesztése rákgyógyszer, őssejt hordozók, exoszómák, stb. kutatására.



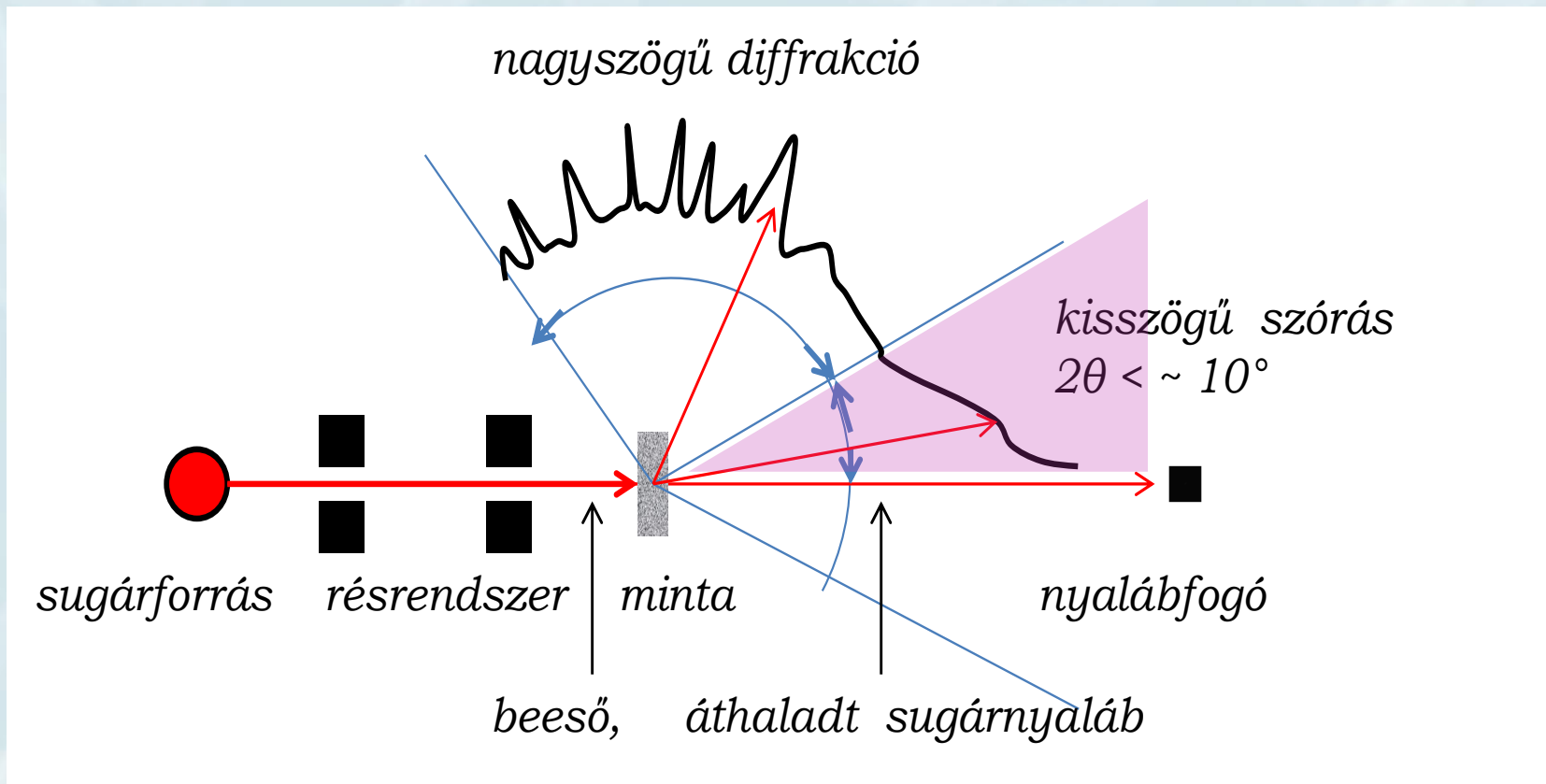
**RAMAN**  
mikroszkópos  
kémiai térképezés





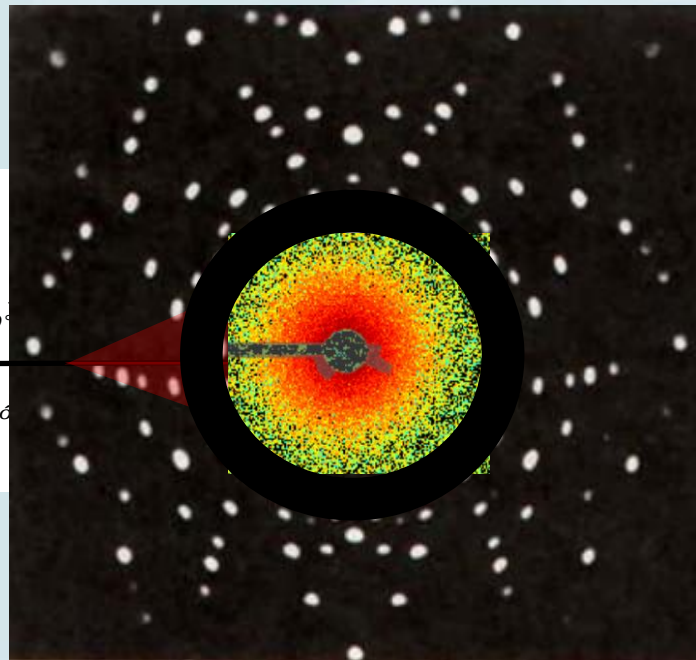
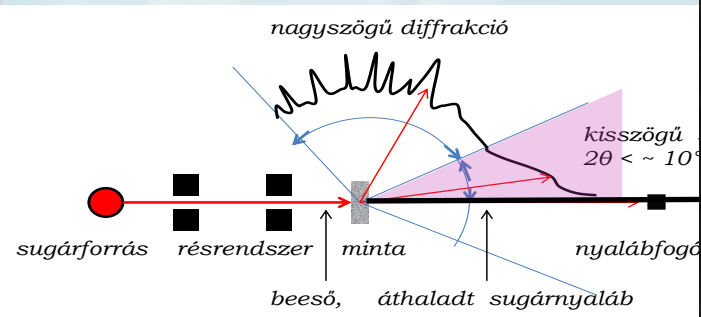
A jellemzésben kitüntetett szerep jut a morfológiai és szerkezeti vizsgálatoknak.

A röntgennyaláb ún. kismögű röntgenszórására koncentrálnk.



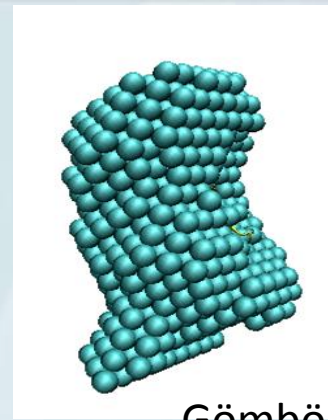
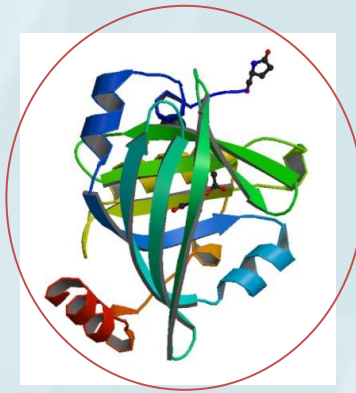
A jellemzésben kitüntetett szerep jut a morfológiai és szerkezeti vizsgálatoknak.

A röntgennyaláb ún. kisszögű röntgenszórására koncentrálnak.



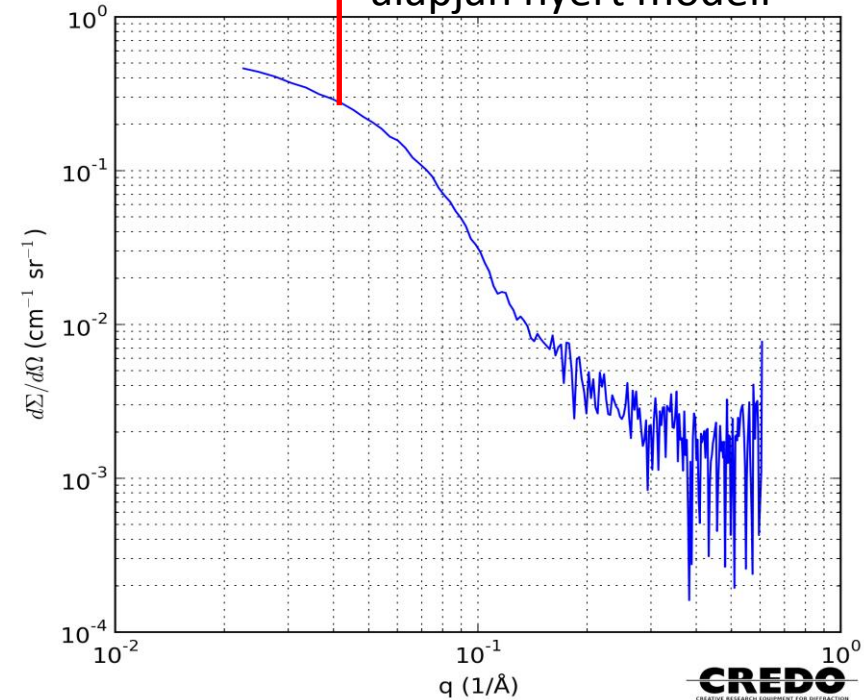
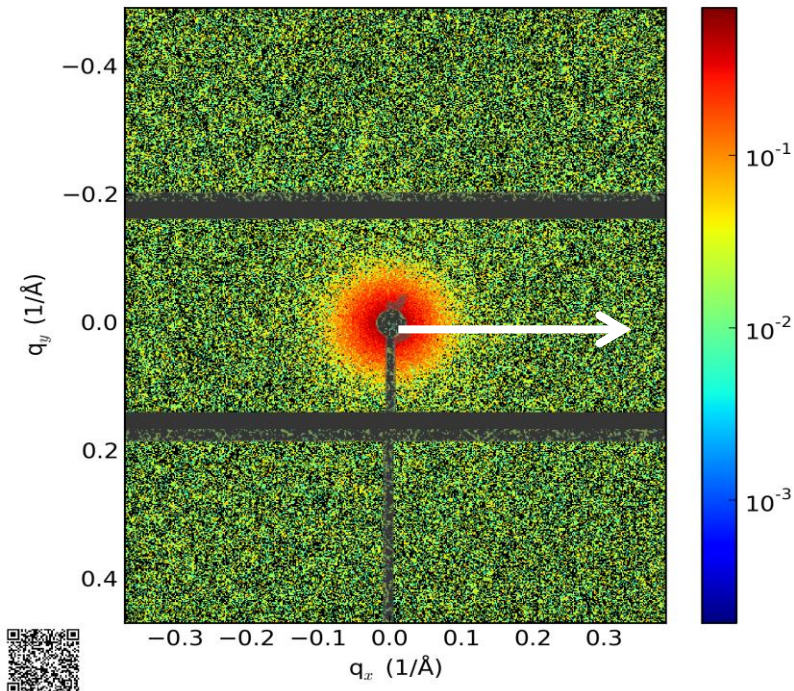
# Egy fehérje (BSA) kisszögű röntgenszórása

Makroszkopikusan irányrendezetlen molekulák sokasága centroszimmetrikus szórási mintázatot ad.



Gömbökből kirakott, a mért szórási görbe illesztése alapján nyert modell

BSA\_10mg\_ml (total exposure time: 3000 sec.)

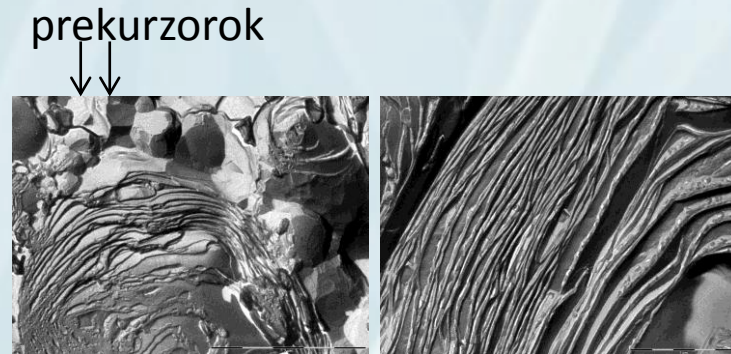
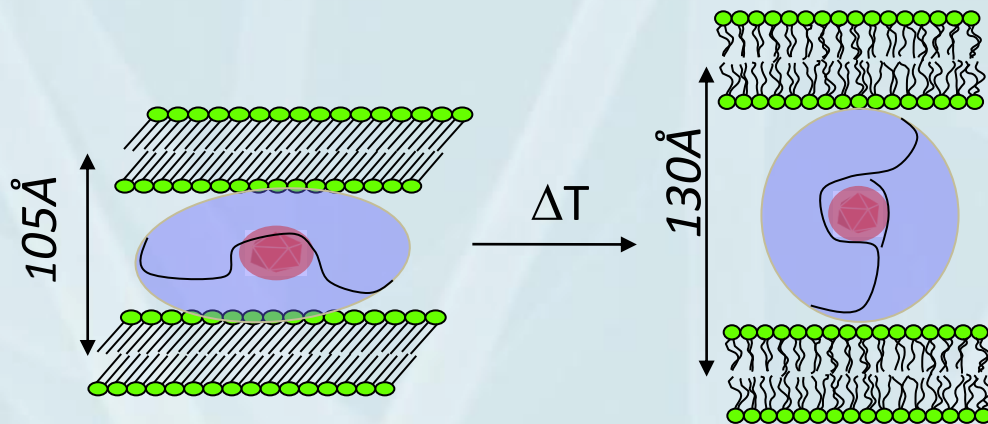


$$q = (4\pi/\lambda) \sin \Theta$$

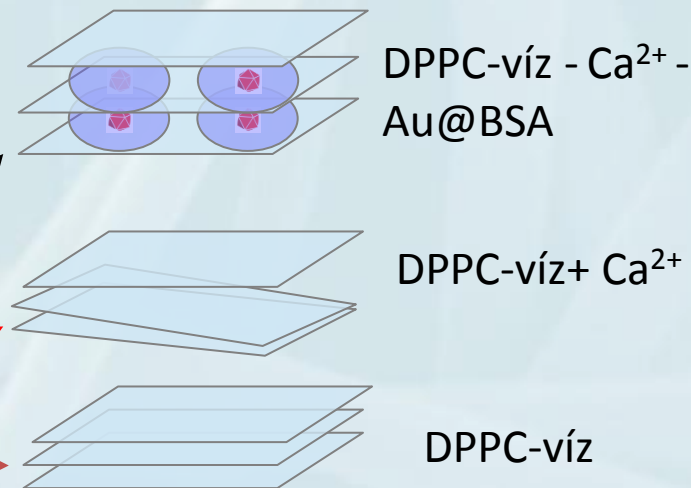
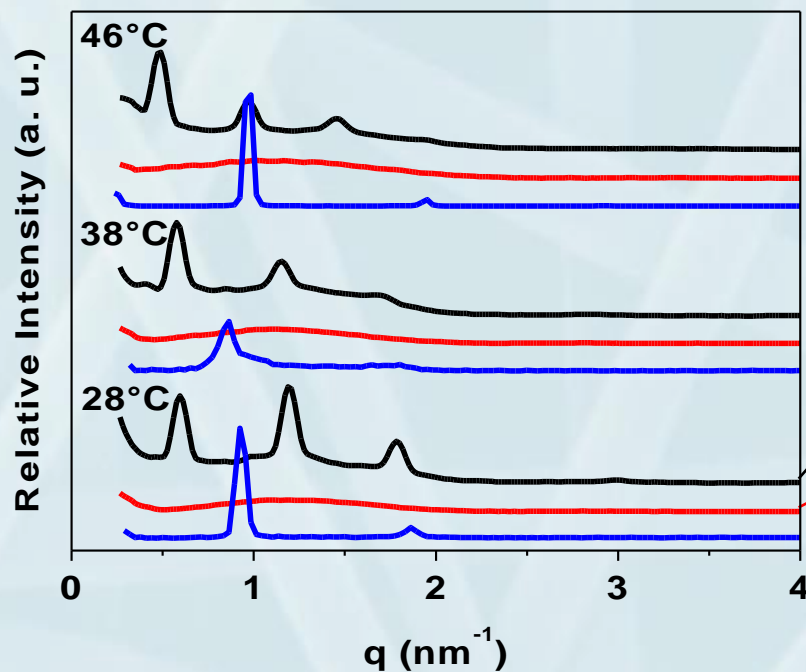


# Au@BSA nanoklaszterek különleges viselkedése:

Vörös fényt kibocsátó Au-nanoklaszterek hidratált lipid modellmembrán rendszerben előállítva

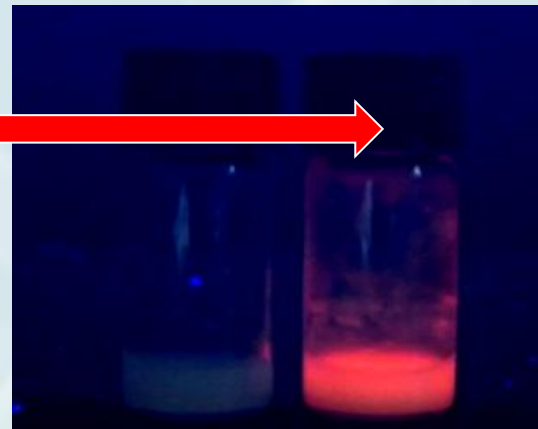
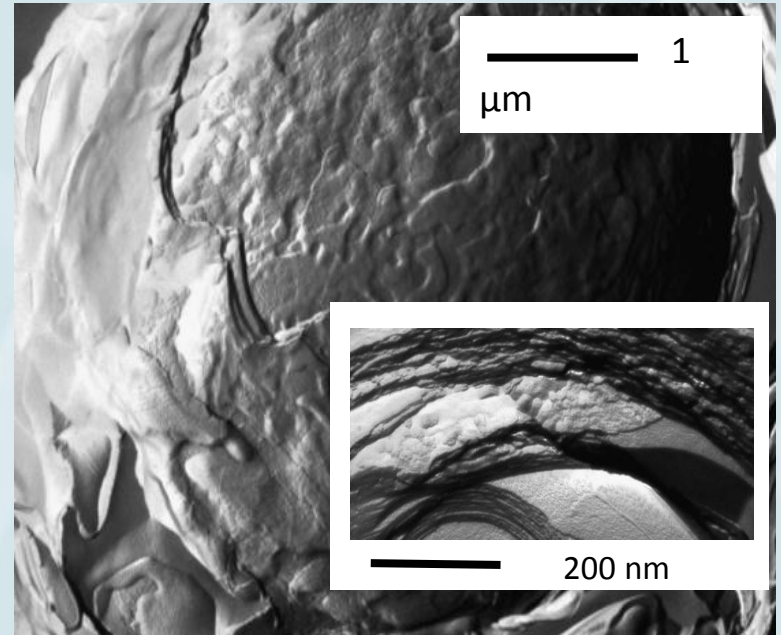
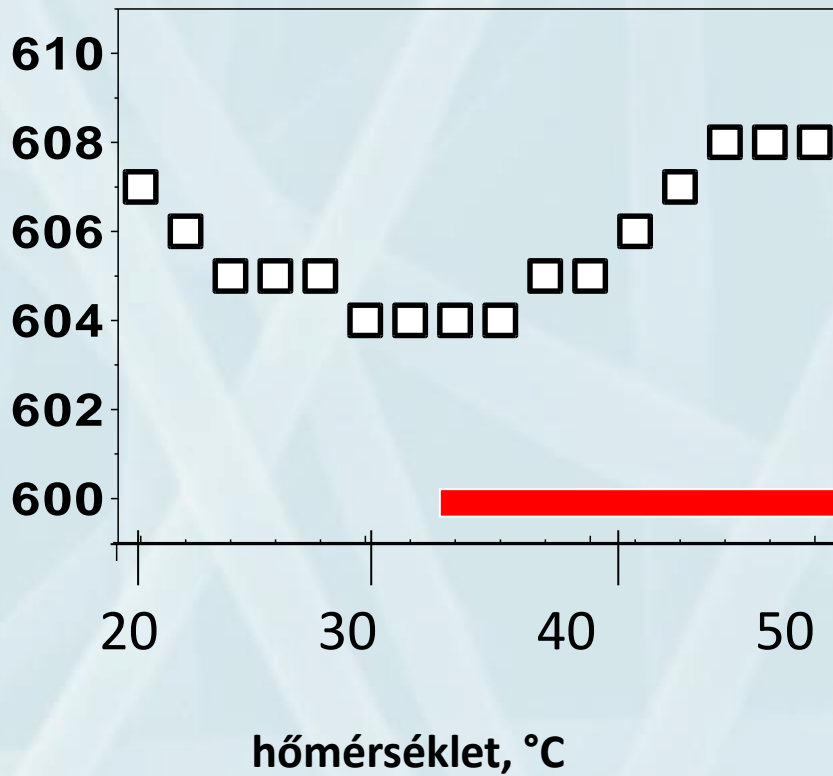


**nanoreaktor: sokrétegű vezikula**



# *Au@BSA nano-klaszterek különleges viselkedése*

emittált fény hullámhossza,  
nm



# Makromolekulákkal kapcsolt fehérjék



Polimer: -hialuronsav

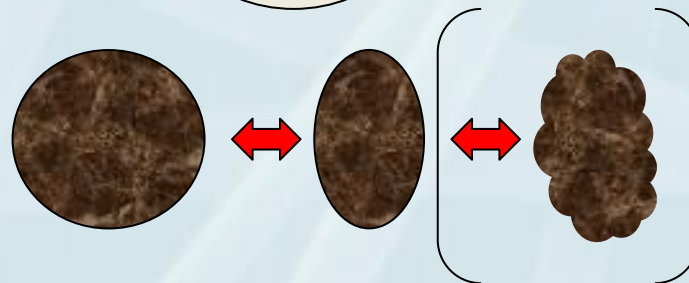
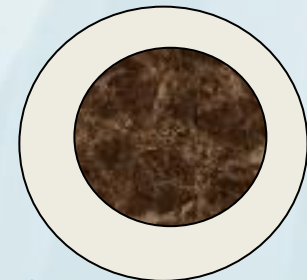
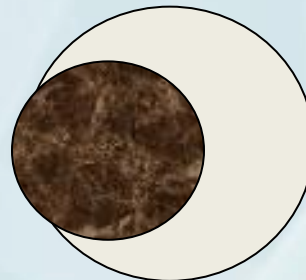
-aszparaginsav

-etilénglikol

-poli-

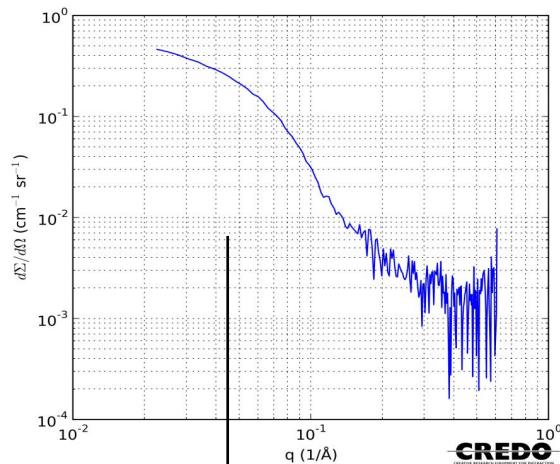
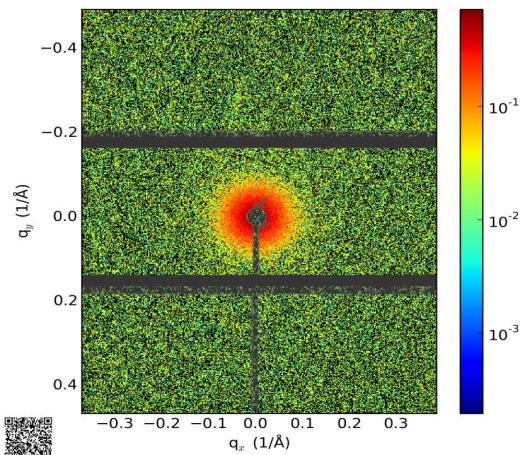
-poli-

modellek

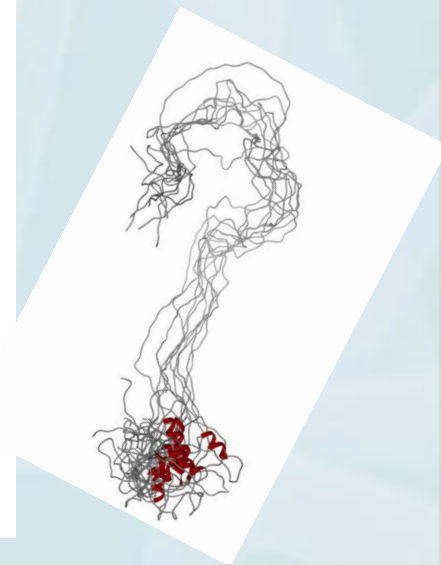
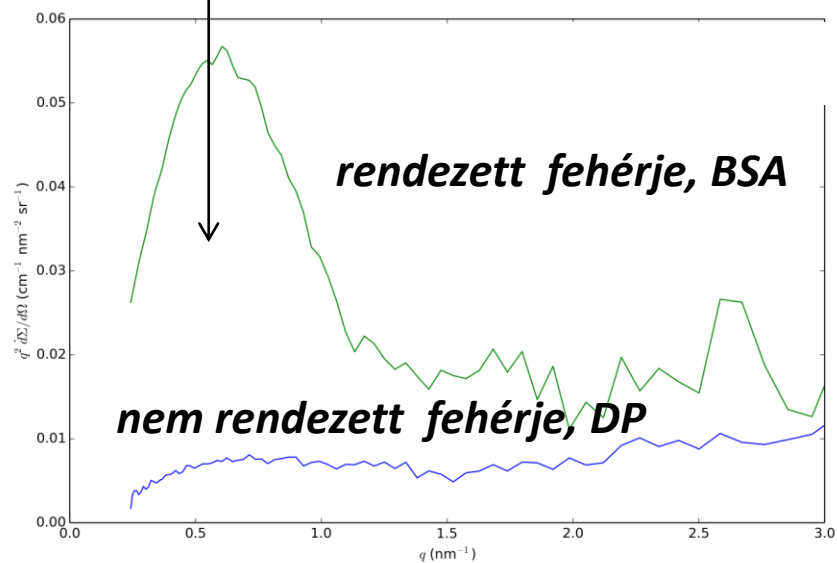
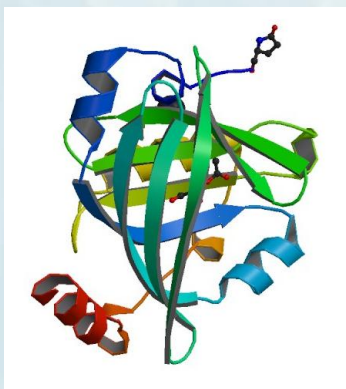


# Rendezett, nem rendezett fehérjék

BSA\_10mg\_ml (total exposure time: 3000 sec.)



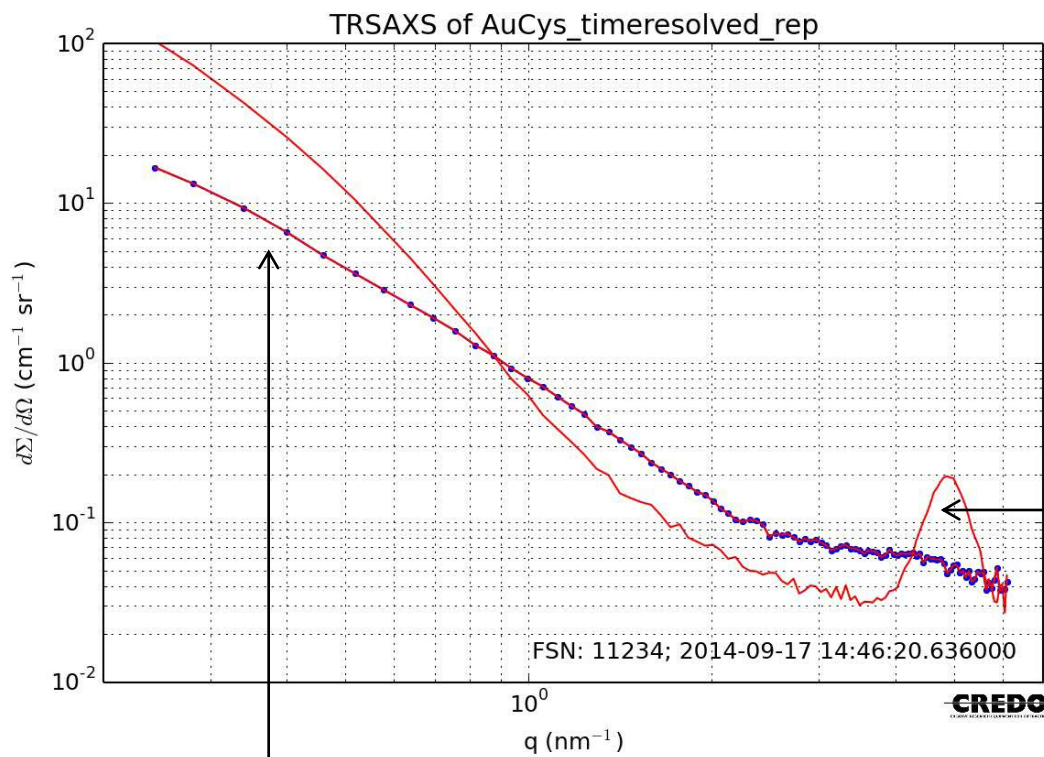
Tantos Á., Tompa P.  
MTA TTK, Enzimológia







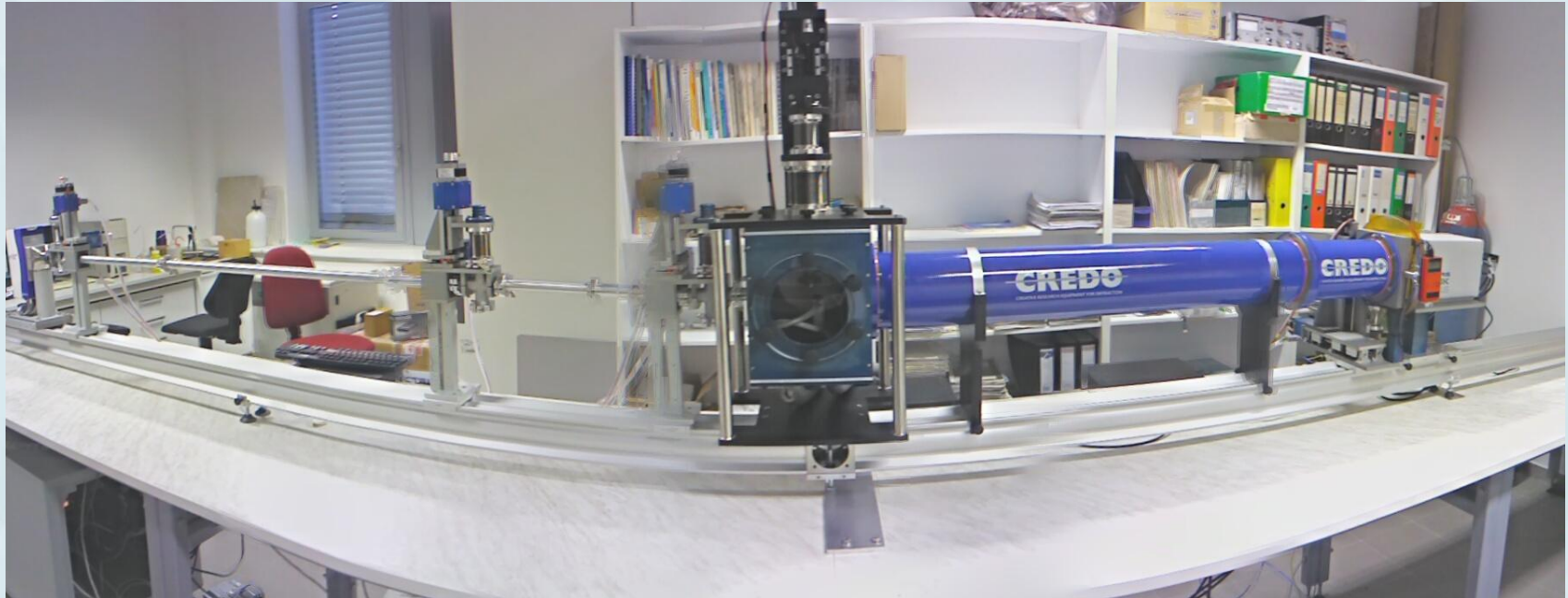
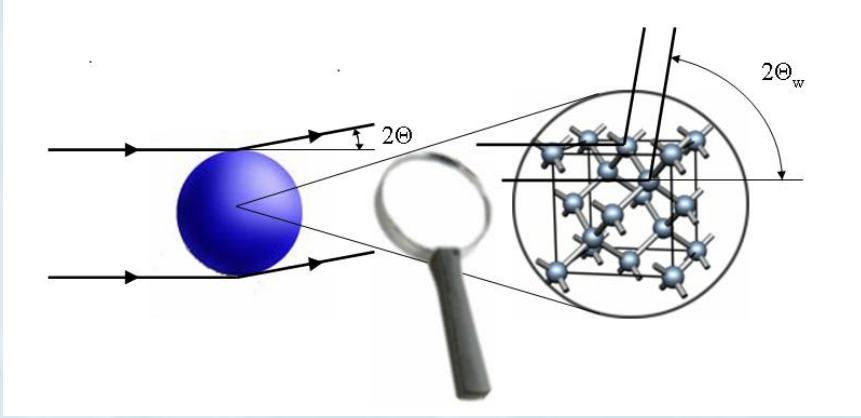
# In situ mérés (II)

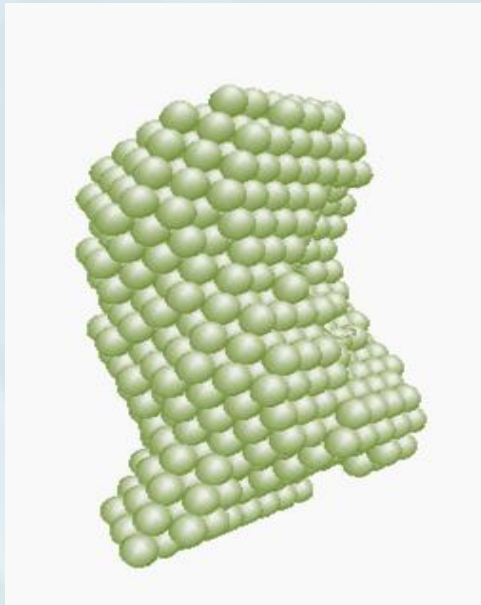


rétegszerkezet

amorf forma

# Laboratóriumi berendezésünk panoráma képe





## *Javasolt együttműködések:*

*„in situ” mérések*

*T,p,nyírás*

*folyamatos reaktor*


*(termékképződés)*

*aggregációs folyamatok*

*minőség kontroll*

*(on-line kiértékelés*

*biztosított)*

  
— 20 kDa  


*Köszönjük a figyelmet!*