



## AZ INTÉZET KIEMELTEN SIKERES KUTATÁSI TERÜLETE 2007-BEN

### **Nanoszerkezetű kompozit gyógyszerformák kifejlesztése fehérjék terápiás hatékonyságának növelésére**

A különböző fertőző betegségek leküzdése az egészségügy egyik legfontosabb problémája világszerte, beleértve Európát és Magyarországot is. Az ilyen betegségek jelentős hányadát kitevő vírusfertőzések elleni küzdelem egyik leghatékonyabb eszköze a különféle fehérje alapú készítmények terápiás alkalmazása. Az e készítményekben használt alapanyagokat többnyire biotechnológiai úton, rendszerint igen drágán állítják elő.

A magyar egészségügy évente több milliárd forintot fordít az említett hatóanyagokat alkalmazó terápiák támogatására. A gyógyszerköltségeket jelentősen csökkentené, és a terápiákat nagyobb betegcsoportra lehetne kiterjeszteni, ha az igen drága hatóanyagot olyan gyógyszerformátumként vinnék be az emberi szervezetbe, hogy az a szervezet megfelelő helyén, a lehető legkisebb koncentrációban, és minél hosszabb ideig fejtsse ki hatását. Szélesebb értelemben e célok úgynevezett szabályozott és célzott hatóanyag leadású készítmények (controlled and targeted drug delivery systems) kifejlesztésével és alkalmazásával érhetők el.

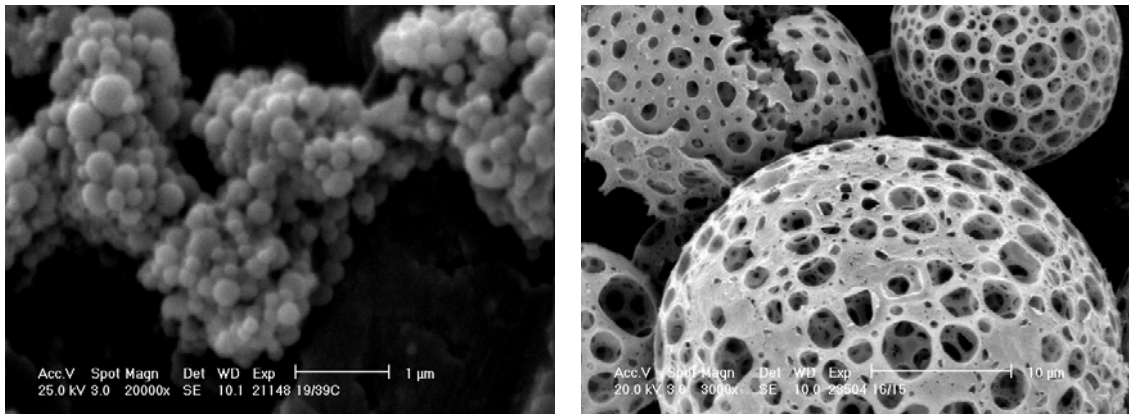
Az MTA KK AKI részvételével végrehajtott GVOP-3.1.1.-2004-05-0031/3.0 projekt olyan mikro- és nanorészecskék előállítására és alapvető tulajdonságaik meghatározására irányult, amelyek alkalmasak fehérje alapú gyógyszer-hatóanyagok (adott esetben természetes interferon) megfelelő formában történő megkötésére, emberi szervezetbe való bevitelére, és ott szabályozott és elnyújtott idejű leadásra. A projekt céljai között szerepelt a hordozóhoz kötött hatóanyag többféle gyógyszerformában történő alkalmazásának előkészítése is. A projekt vezetője Szegedi Tudományegyetem volt, a konzorcium további tagjai pedig az MTA KK AKI-n kívül a Pannon Egyetem és a Trigon Biotechnológiai Zrt. voltak. Az MTA KK AKI feladata a hordozóként használható mikro- és nanorészecskék előállítása, tulajdonságaik jellemzése és hatóanyag-megkötő képességének tanulmányozása volt. A projekt 2007-ben sikeresen zárult. A projekt megvalósítása során született fontosabb eredmények az alábbiakban foglalhatók össze.

- **Fehérje hatóanyagot tartalmazó, injekciós gyógyszerformátumban alkalmazható primer és kompozit szemcséket állítottak elő.**  
Ehhez háromféle módszert alkalmaztak.
  1. A fehérje modellanyag primer részecskéit oldatból elektrolit oldatokkal, vagy etanollal csapatták ki, majd a szilárd részecskéket felületaktív anyagokkal stabilizálták.
  2. Kitozán és polisztirol-szulfonát önszerveződő rétegzési folyamatával ún. mag-héj szerkezetű, fehérje típusú hatóanyagot tartalmazó nanokompozitokat állítottak elő. A részecskék átlagmérete 150 - 650 nm közé esett. A felhasznált hatóanyag bioló-

giai aktivitásának kb. 40%-át lehetett a kompozitban visszanyerni. A mag-héj kompozitok előállítására magyar szabadalmat jelentettek be.

3. Emulziós eljárással a politejsav-glikolsav (PLGA)/fehérje hatóanyagból 200 nm - 300 µm mérettartományba eső kompozit részecskéket állítottak elő (1. ábra). A kompozitban a felhasznált hatóanyag biológiai aktivitásának kb. 35-40%-át lehetett visszanyerni.

- **Kidolgozták szilárd formában kinyerhető szervesen hordozó - fehérje kompozitok előállítási módszerét.** Plazmatechnológiai módszert dolgoztak ki nagy fajlagos felületű, kedvező felületi töltéssűrűségű, a felületén a modell fehérjét csaknem 100%-ban megkötő szervesen hordozóanyag előállítására. A módszerrel 12 – 42 nm jellemző méretű hordozószemcséket lehet előállítani. A szemcsékre külön lépésben, reverzibilisen adszorbeáltatott hatóanyag molekulák az élő szervezetben fennálló körülmények között időben elhúzódva szabadulnak fel. A biofarmáciai kísérletekben a felhasznált hatóanyag biológiai aktivitásának kb. 25-35%-át lehetett visszanyerni.



1. ábra Emulziós eljárással előállított, kapszulázott fehérje hatóanyagot tartalmazó nano- és mikrorészecskék pásztázó elektronmikroszkópos képe

- **Kifejlesztették nyújtott hatóanyag leadást biztosító gyógyszerformák (injekció, kúp, tablettá) előállítási módszerét.** Injekciós készítmények esetén a gyógyszer szállító nanogömböknek 200 nm-nél kisebbnek és viszonylag szűk méreteloszlásúnak kell lenniük azért, hogy ultraszűrővel sterilizálni lehessen a készítményt. A kis méret, a szűk méreteloszlás, a gömbszerű szerkezet és sima felület a szervezeten belüli gátak leküzdésekor is kitüntetett fontosságú. A tablettá az injekciónál komfortosabb, és a betegek által jóval kedveltebb gyógyszerforma. Ennek érdekében a szervesen hordozón megkötött fehérje hatóanyagból intesztinoszolvens bevonattal ellátott tablettákat állítottak elő (2. ábra). Az intesztinoszolvens bevonatra azért van szükség, mert a fehérjék a gyomorban a savas pH és a pepszin hatására emésztődnek.



2. ábra Szervetlen hordozóra adszorbeált fehérje hatóanyagot tartalmazó tabletták

- **Biofarmáciai vizsgálatokat végeztek a kifejlesztett gyógyszerformákra.** A *sub cutan* injekció és a tableta, mint szerformátumok in vivo leadási kinetikáját nyulakon tesztelték. Az injekciós formátumként vizsgált három nanokompozit esetében megállapították, hogy mindhárom elnyújtott hatóanyag leadású, de a leadás kinetikája a három esetben különböző volt. A tablettáknál nem tapasztaltak jelentős kinetikai eltérést a pozitív kontrollhoz képest. Ugyanakkor megállapították, hogy a tablettákkal bevitt hatóanyag bejut a vérkeringésbe. A készítmények nem a gyomorban adják le a hatóanyagot, hanem az a bélből szívódik fel. Egy kellő hatóanyagtartalmú, enteroszolvens bevonattal ellátott tableta megfelelő alternatívát jelenthet a betegek által kevésbé kedvelt *sub cutan* bevitellel szemben.

A projekt során kifejlesztett eljárások alkalmasak a bioaktív hatóanyag biológiai tulajdonságainak megtartására, a kísérleti rendszerben kapott kitermelési eredmények elfogadhatóak voltak. A készítmények iparszerű gyártását megalapozó további kutatásokat, az előállítási technológia kidolgozását és léptéknövelését, a termékfejlesztéshez szükséges preklinikai, valamint az 1. és 2. fázisú klinikai vizsgálatokat további pályázati források bevonásával tervezik elvégezni.