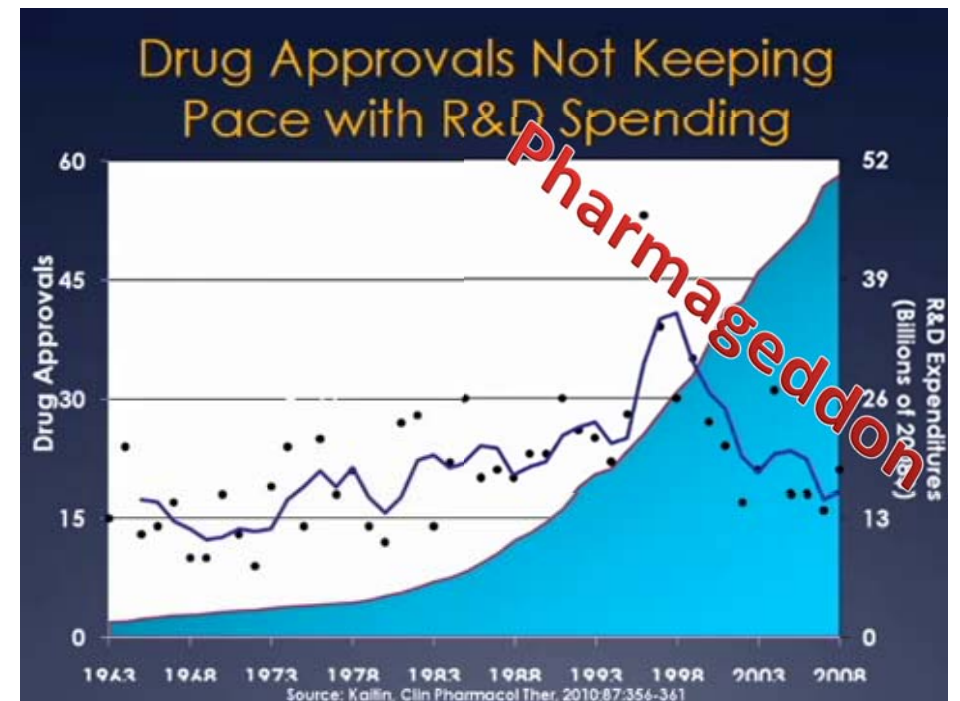




Liposzómák a laboratóriumtól a betegágyig

Dr. Báthori György
Biofizika Membrán Kurzus
2012 április 12.



KÖVETKEZMÉNYEK

- Növekvő költségek, növekvő gyógyszerárak
 - 500 m\$ K+F egy gyógyszerre
 - 760 m\$ piacravitel
- Finanziális és morális krízis

A Biztosítók



Az orvosok túl sok gyógyszert írnak fel

A természetgyógyászok

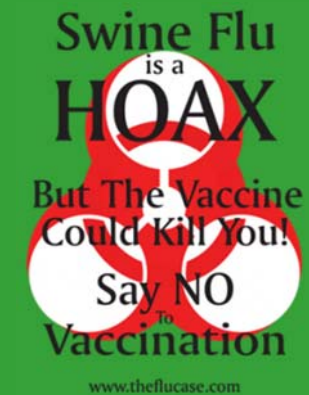


Minden gyógyszer mérge

5

Pharmageddon 2012 – the end of the era for pharmaceutical marketing?

- FACEBOOK
- Youtube
- Flickr
- Wordpress BLOG
- Technochrati
- TWITTER
- RSS Feed

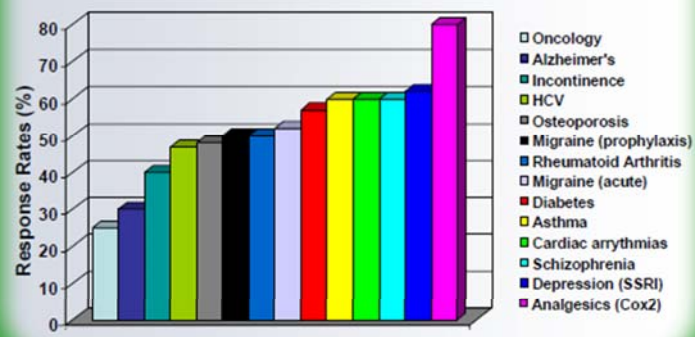


<http://adpharm.net/blog/2009/11/pharmageddon-2012-the-end-of-an-era-for-pharmaceutical-marketing/>

6

Nagyon rossz hatékonyság

The **response rate** to current medicines is often unacceptably low:



After Spear et al. TRENDS in Molecular Medicine Vol.7 No.5 May 2001

Gyógyszerhamisítás

Magyarországon mintegy 500 000 ember lenne hajlandó hamisított gyógyszert vásárolni
<http://www.youtube.com/watch?v=BJdueiSAC4Y>

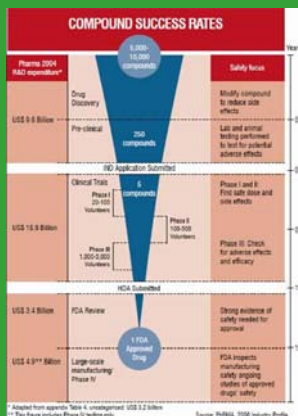


Online "gyógyszertárak"

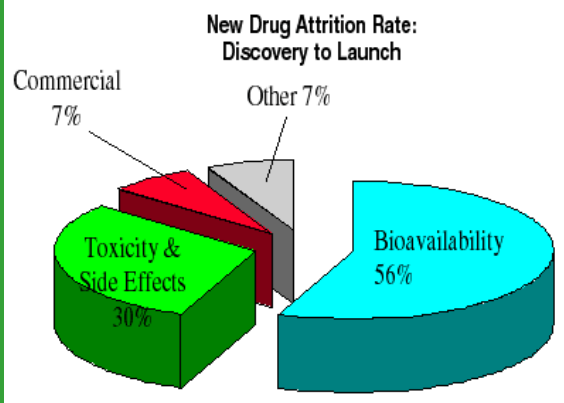
Storm botnet

Lefoglalt hamisított Valium postai forgalomban

8



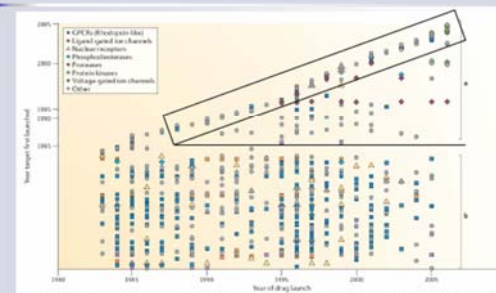
High Failure Rate (the explanation)



Multidrug transporters

“Elfogytak” a gyógyszer targetek

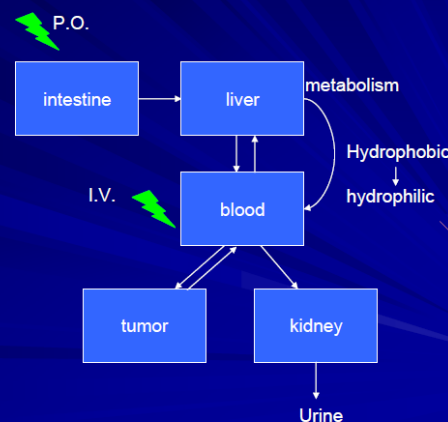
The Human Genome Project – Identification of New Drug Targets



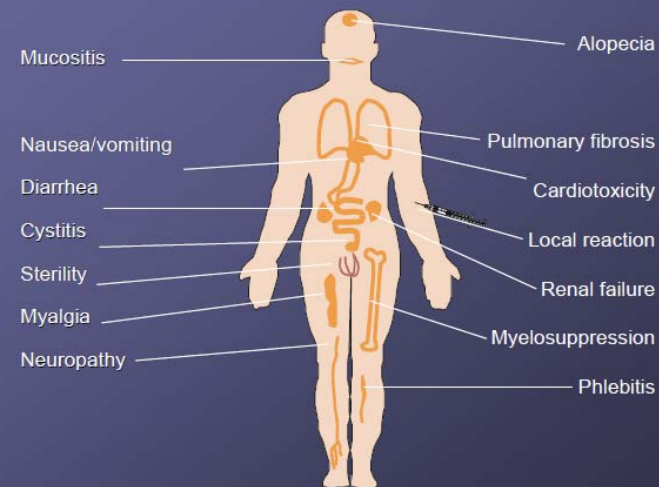
John P. Overington, Bissan Af-Lazikani and Andrew L. Hopkins. *Nature Drug Discovery Reviews*, Vol. 5, Dec 2006

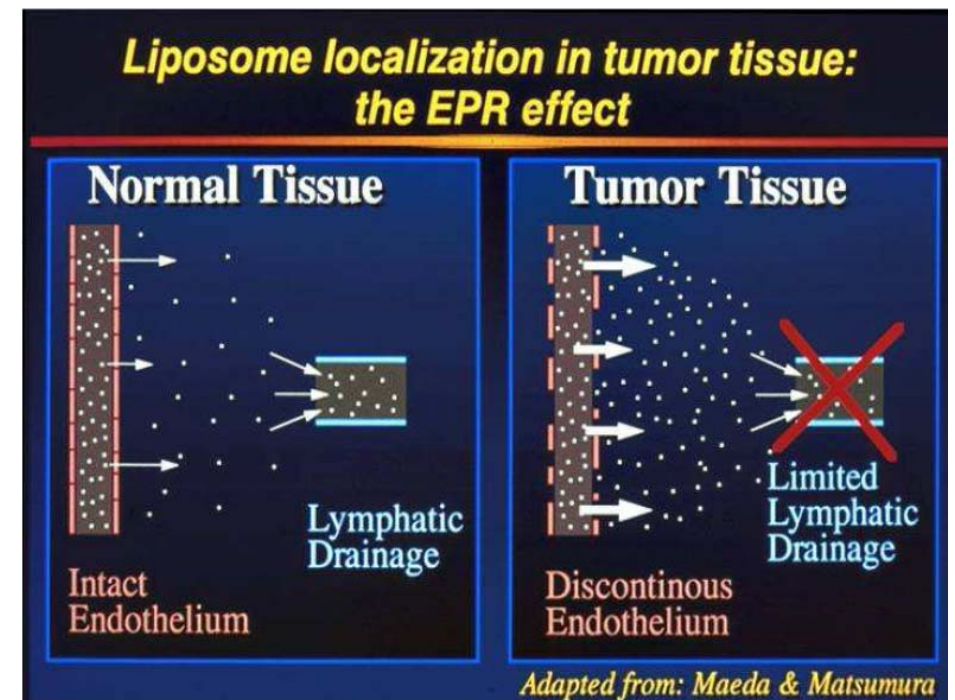
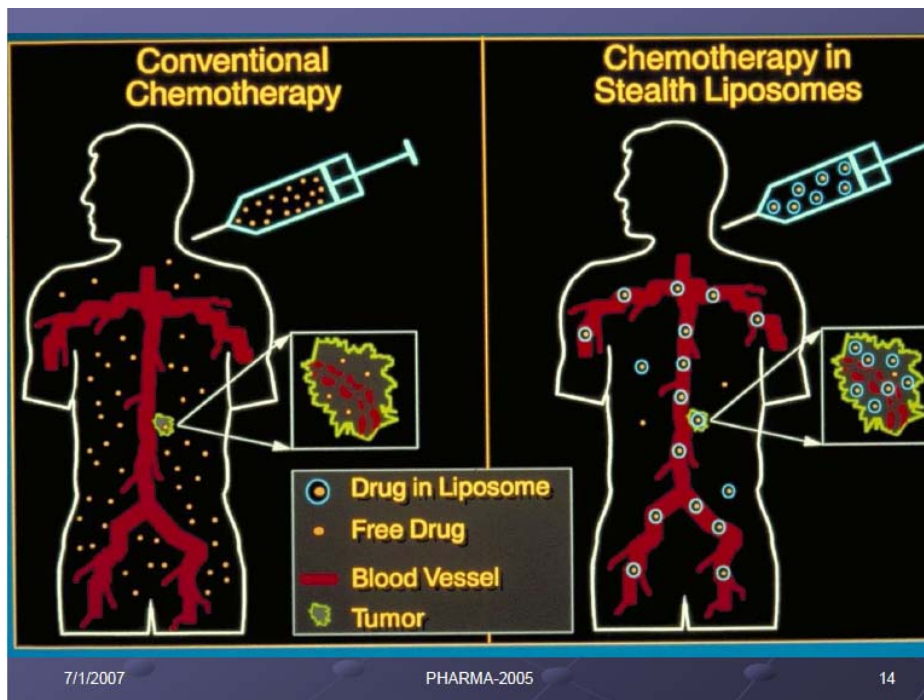
Pharmacokinetics — small molecule drugs

- Absorption
- Distribution
- Metabolism
- Elimination



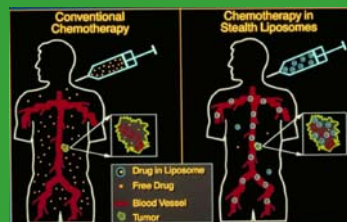
Side effects of chemotherapy



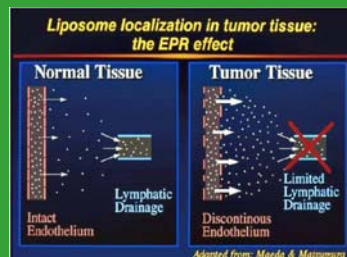


A citosztikumok klasszikus mellékhatásai eltűnnek

Új mellékhatások



Hand-foot syndrome



The Present



Holy Grail candidates

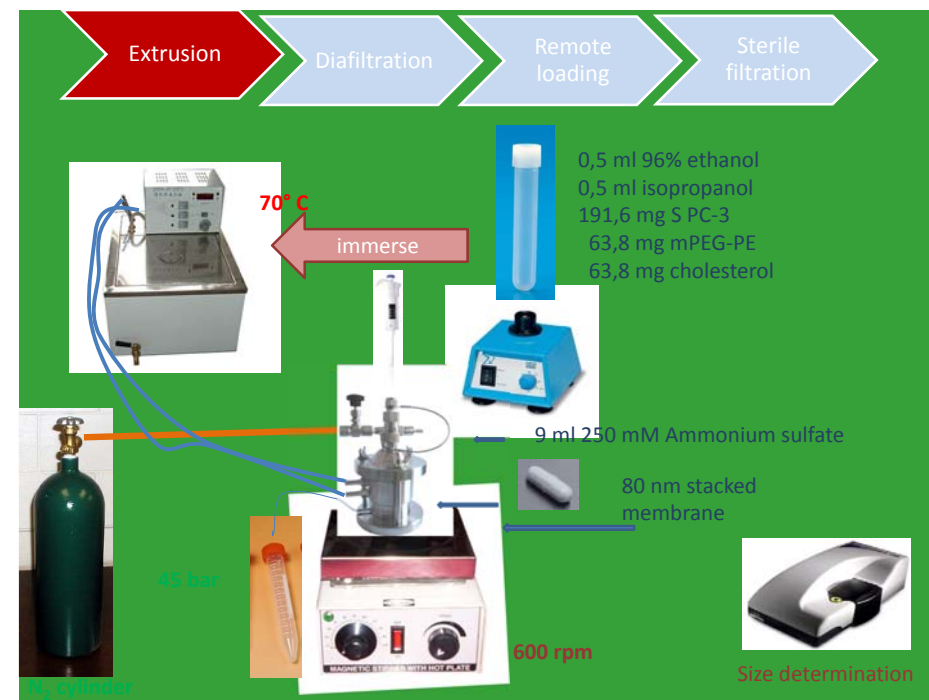
Critical path opportunity

10 drugs are approved by FDA

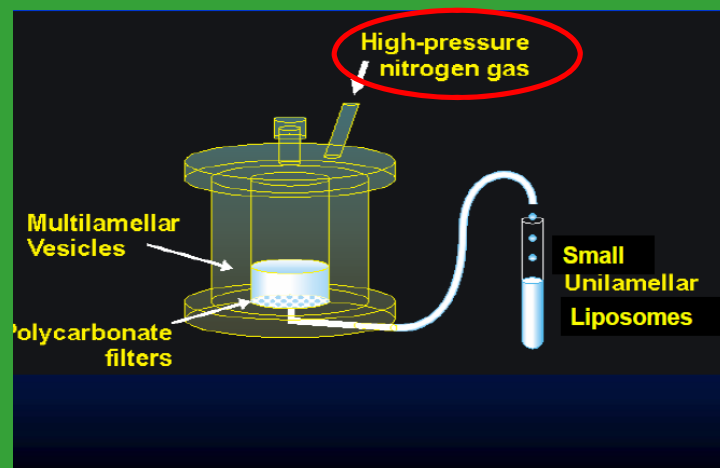
Liposzómális Gyógyszerfejlesztés
a Richter Gedeon Gyógyszergyárral Együttműködésben
 (NKTH Konzorciumi pályázat)

MÉRFOLDKÖVEK

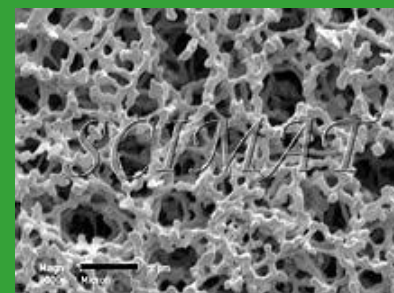
- 2008 október** – a konzorciumi pályázat elfogadása
- 2009 február** – a liposzóma készítési technológia laboratóriumi szintű kidolgozása (10 ml)
- 2009 április** – sikeres hatóanyag betöltések
- 2009 augusztus** – technológiai transzfer Miskolcra, méretnövelés 800 ml-re.
- 2010 január** – első sikeres kisüzemi töltés Miskolcon
- 2010 április** – első gyártási kísérlet a Richter Gedeonban



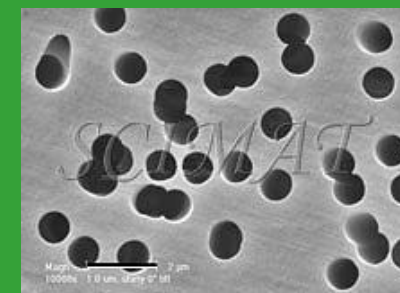
The extruder



Comparison of filters



Millipore filter



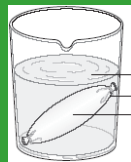
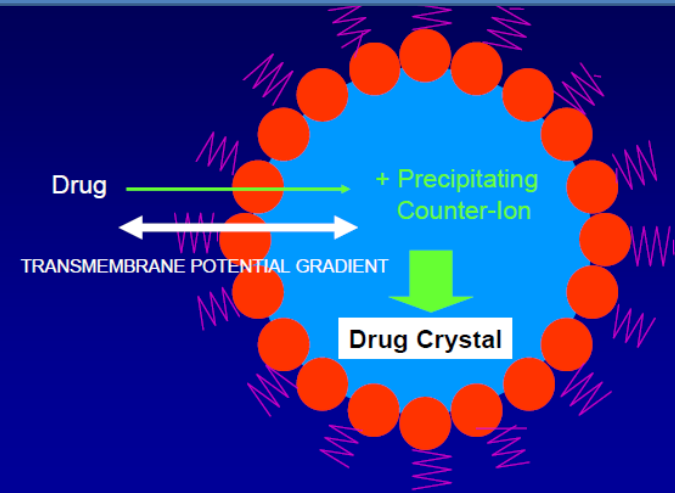
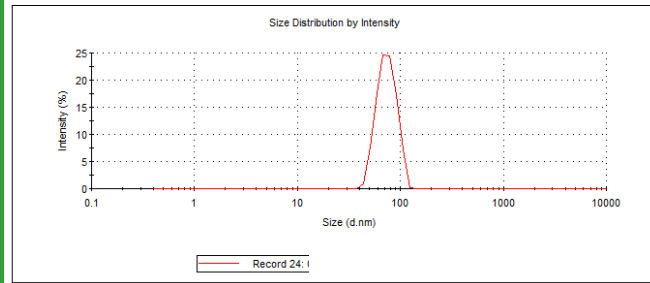
Nucleopore filter



Originátor
Size: 81 nm



	Diam. (nm)	% Intensity	Width (nm)
Z-Average (d.nm): 69,53	Peak 1: 74,34	100,0	15,30
Pdi: 0,061	Peak 2: 0,000	0,0	0,000
Intercept: 0,963	Peak 3: 0,000	0,0	0,000
Result quality : Good			



OR

Overnight dialysis +4°C

buffer



Sartorius diafiltrator

Monitoring
- pH ?
- NH_4^+ conc. ?



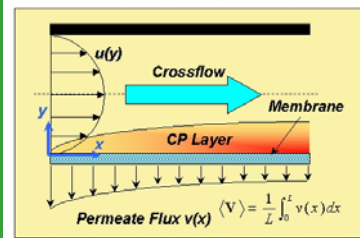
Size determination



LIPID LOSS !!!

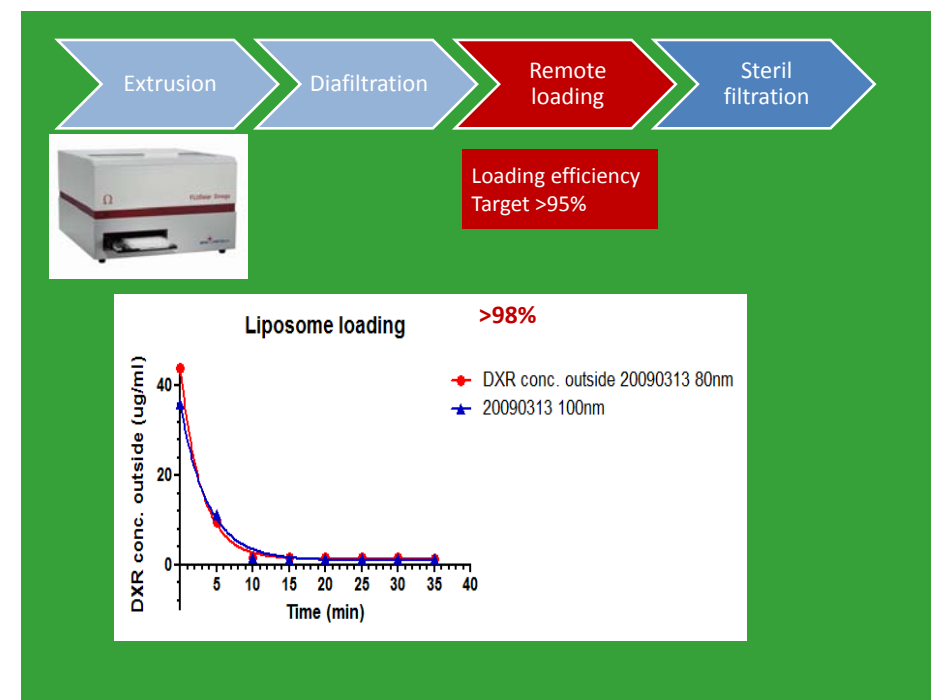
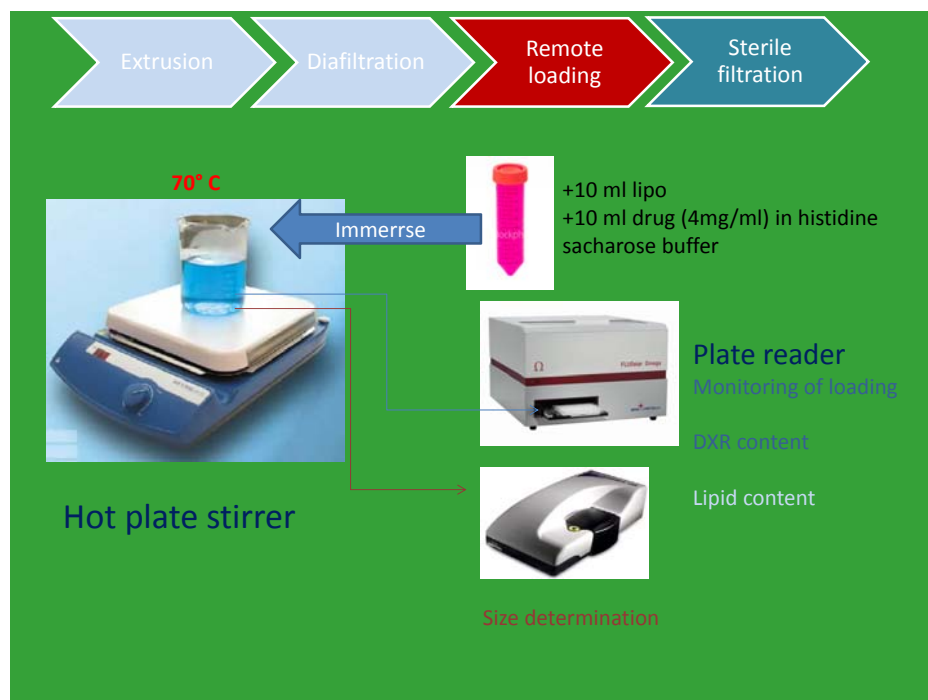
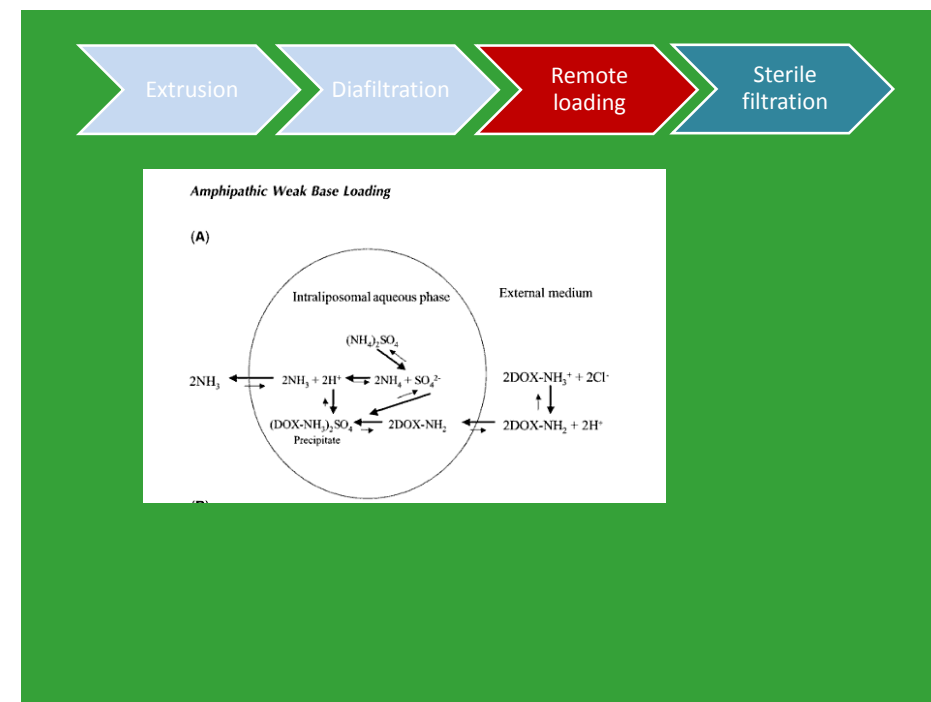
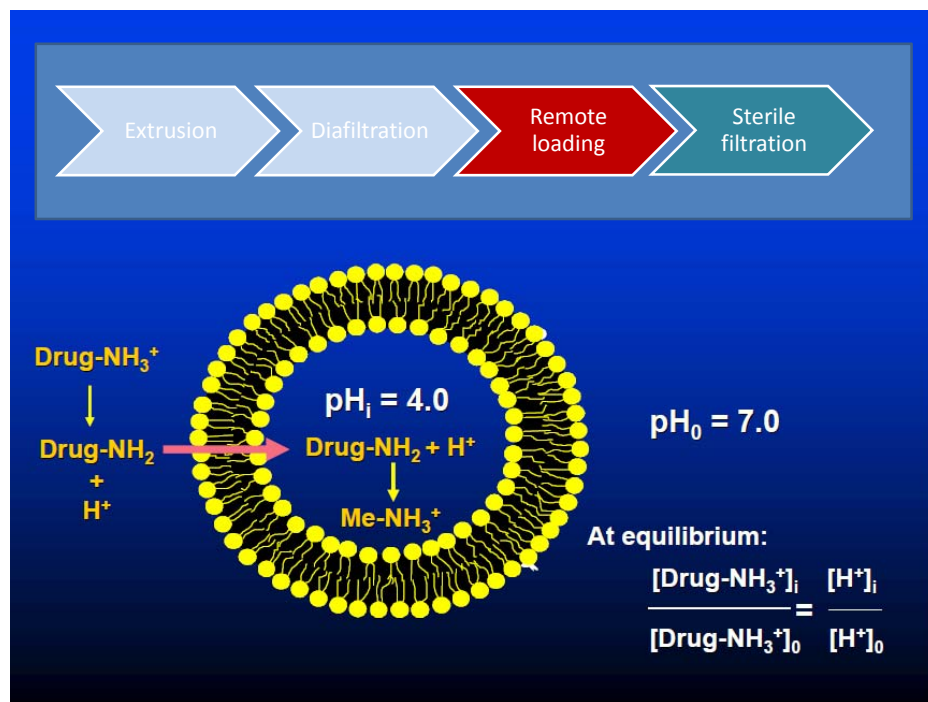
- Dead space of the filter cell
- Concentration polarization

Concentration Polarization in Crossflow Membrane Filtration



Sartorius diafiltrator

Monitoring
- pH ?
- NH_4^+ conc. ?

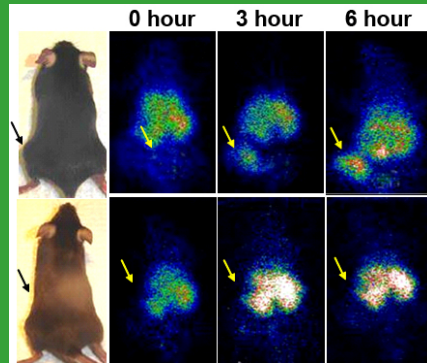


Scale up from 10 ml to 800 ml

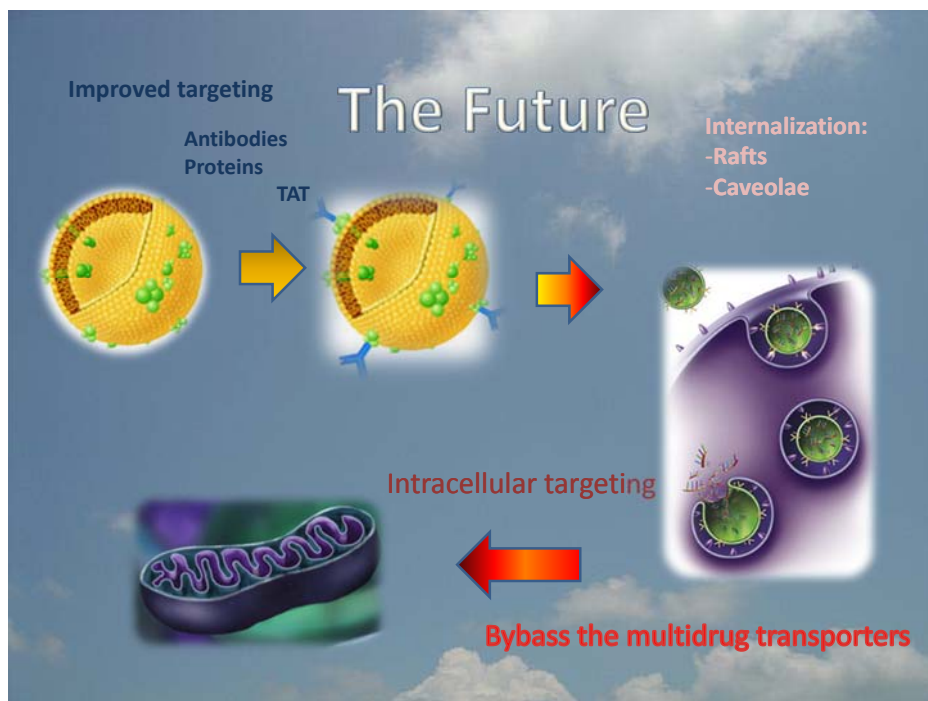




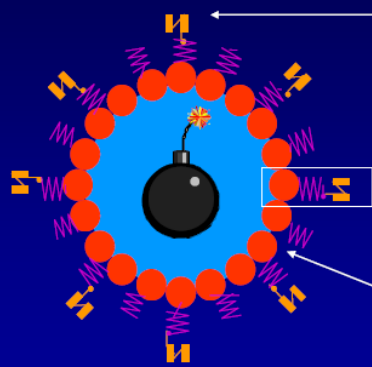
Contrast Agents



Theranostics



HER2-Targeted ILs-Dox: Optimized Construct for Clinical Trials



scFv F5

- 30 scFv/liposome
- As effective as high affinity ligands in ILs
- No signaling effects

scFv-M-PEG-PE

- Incorporated into liposome
- GMP: NCI BRB, Centocor

Doxil®

- For anthracycline delivery without Herceptin-like cardiotoxicity

NSC 701315

Park et al., Clin. Cancer Res. 2002, Nielsen et al., BBA 2002

Nanorobots -Nanoreactors

