

# $\beta$ -galaktozidáz szerkezet-hatás összefüggéseinek vizsgálata és gyógyszeradagolási formulájának jellemzése

Tézisfüzet

**Király Márton**

Semmelweis Egyetem  
Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Ludányi Krisztina, PhD, egyetemi docens  
Konzulens: Dr. Dalmadiné Kiss Borbála, PhD, tudományos munkatárs

bírálok: Dr. Kalász Huba, DSc, professor emeritus  
Dr. Jekő József, PhD, egyetemi tanár

## **Komplex vizsga szakmai bizottság:**

Elnök: Dr. Zelkó Romána, DSc, egyetemi tanár  
Tagok: Dr. Vecsernyés Miklós, PhD, egyetemi tanár  
Dr. Alberti-Dér Ágnes, PhD, egyetemi docens

Budapest

2023

## 1. Bevezetés

A különböző enzimhiányos kórképek kezelésére enzimtartalmú gyógyszerkészítményeket alkalmaznak. A hasnyálmirigy működési zavarára lipáz, amiláz és proteáz enzimek, laktóztolerancia esetén a  $\beta$ -galaktozidázokat tartalmazó készítmények szolgálnak az enzimhiány pótlására. A galaktozidáz enzimeket, mint a galaktozil kötések felbomlását katalizáló laktázokat, széles körben alkalmazzák az élelmiszer- és gyógyszeriparban, mivel egyre gyakoribb a tejtermékekkel szembeni intolerancia, amelyet a laktáz enzim hiánya okoz. Ez az anyagcsere során fellépő rendellenesség az életminőség súlyos romlásához vezethet. E betegség kezelése különböző laktáztartalmú gyógyszerekkel lehetséges. Továbbá, mivel minden korosztály érintett, és a betegség előfordulása a világ lakosságának 60%-át is meghaladja, fontos, hogy mindenki számára egyszerűen elérhető gyógyszeralkalmazási módszereket találjunk.

A laktáztartalmú termékek gyógyszerészeti és kereskedelmi jelentősége ellenére, ismereteink a különböző enzimek szerkezete és aktivitása közötti kapcsolatáról még mindig hiányosak, stabilitásuk vizsgálata és hatásosságuk bizonyítása többnyire egyszerű aktivitásmérésen alapul. A stabilitás, hatásosság és biztonságosság összefügg a gyártás, tárolás és az alkalmazás során bekövetkező bomlási folyamatok révén keletkező bomlástermékekkel, illetve szerkezeti változásokkal, melynek vizsgálatára a nagy molekulatömegű, bonyolult, harmadlagos, illetve negyedleges szerkezetű, enzimtípusú hatóanyagok esetében egyelőre nem áll rendelkezésre széles körben alkalmazható módszertan és adat.

Egy gyógyszerkészítmény formulálása során a ható- és segédanyagok tulajdonságai mellett egyéb szempontokat is figyelembe kell venni a fejlesztőknek. Az egyik fő szempont a beteg-együtműködés növelése.

A hatóanyagok orális adagolása még mindig a leggyakrabban alkalmazott gyógyszerbeviteli mód. Az orális készítmények nemcsak különböző erősségűek lehetnek, hanem többféle dózisformában is beszerezhetőek kereskedelmi forgalomban. Ennek egyik oka, hogy a páciensek és igényeik különböznek egymástól. A különbséget számos tényező okozhatja, például a betegek neme, egészségi állapota és életkora. Speciális terület a gyermekek és idősek gyógyszeres kezelése, hiszen esetükben a felnőttekhez képest jelentős élettani és egyéb különbségeket is figyelembe kell venni. Ezért manapság egyre nagyobb igény mutatkozik az életkornak megfelelő, innovatív orális gyógyszeradagoló rendszerek fejlesztésére. Gyermekek, idősek és nyelési nehézségekkel küzdők számára, dysphagiában szenvedőknek minitabléták, a pontos adagolást biztosító, kisméretű részecskék adagolására szolgáló eszközök, szájbán diszpergálódó gyógyszerformák, illetve spray készítmények is elérhetőek. Az egyik, kifejezetten a gyermekgyógyászatban alkalmazott innovatív gyógyszerbejuttatási megoldás a szívószálakba töltött hatóanyag tartalmú részecskék használata. A szívószálas készítményeknek több előnye is van a folyékony gyógyszerformákkal szemben. Számos vegyület sokkal stabilabb, a környezeti hatásokkal szemben ellenállóbb szilárd formában. A folyékony gyógyszerformák felbontás után hamar lejárnak, mikrobiológiailag könnyen szennyeződhetnek. A szívószálakat egyesével csomagolva, azok higiénikusan és egyszerűen szállíthatók, az adagolásuk is egyszerű és pontos, használatuk könnyű. Nem igényelnek tartósítószer, sem egyéb segédanyagot, tovább növelve ezzel gazdasági előnyüket és technológiai egyszerűségüket.

## 2. Célkitűzések

Kutatómunkám során célul tűztem ki a következőket:

1. Egy enzimtípusú hatóanyag, az *Aspergillus oryzae* fonalas gombából származó, szilárd formában lévő  $\beta$ -galaktozidáz enzim stabilitást meghatározó szerkezeti változásainak feltárását hőterheléses körülmények között. Az enzimet modellanyagként vizsgáltam, mint egy lehetséges fehérje alapú gyógyszerkészítmény nagymolekulás hatóanyagát.
  - a. A szerkezeti változások következtében létrejövő, a stabilitásvizsgálatok szempontjából releváns fizikai-kémiai jelenségek vizsgálatát komplex, ortogonális analitikai módszerek együttes alkalmazásával.
  - b. A standard és a terhelt enzim elsődleges és másodlagos szerkezetének vizsgálatát és a bekövetkező változások leírását.
  - c. A fehérje glikozilációs mintázatának megismerését és a terhelés hatására bekövetkező változások nyomkövetését.
2.  $\beta$ -galaktozidáz enzimtartalmú pelletek formulálását követően egy szívószálas készítmény fejlesztését. Az enzimből készült pelletek szívószálba töltését, egy újszerű, innovatív gyógyszerforma készítését és jellemzését.
  - a. Egy új módszer fejlesztését a gyógyszeres szívószál kioldódásvizsgálatára. Két különböző módszerrel előállított pelletekkel töltött szívószál kioldódásának összehasonlítását.
  - b. Különböző faktorok, mint a szívásból eredő áramlási sebesség, illetve a kioldófolyadék-hőmérséklet befolyásoló hatásának vizsgálatát és statisztikai elemzését.

### 3. Módszerek

#### 3.1 Stabilitás vizsgálat

A hőmérséklet-indukált stresszvizsgálat során a natív fehérjemintákat szilárd por formájában különböző hőmérsékleten (40, 60 és 80 °C) inkubáltam különböző időtartamokon keresztül (maximum 2 hétig), lezárt üvegfiolákban. Enzimaktivitás vizsgálatot végeztem az enzim katalitikus aktivitásának megállapítására és a hőterhelés hatására bekövetkező változás nyomonkövetésére. A részecskék méretét és annak változását SDS-gélelektroforézissel, DOSY-NMR és dinamikus fényszóródásos módszerekkel állapítottam meg. <sup>1</sup>H-NMR és CD vizsgálatokat végeztem a fehérje magasabb szerkezetének tanulmányozására. NanoHPLC-vel kapcsolt tömegspektrometriai méréseket alkalmaztam a molekula elsődleges szerkezetének és glikozilációs mintázatának jellemzésére.

#### 3.2 Gyógyszeres szívószál vizsgálata

A szívószálak elkészítéséhez 5 gramm laktázt tartalmazó, indigókárminnal színezett mintát mértem be kereskedelmi forgalomban kapható szívószálakba. Az indigókármin, mint kismolekulás, azonnal oldódó vegyület referenciaként szolgált a laktáz oldódásának vizsgálatakor. Két különböző módszerrel előállított pelletszemcsét (mátrix, rétegelt) használtam az *in vitro* szimuláció során. Az első esetben a szívószálból kioldódó indigókármin és  $\beta$ -galaktozidáz kioldódását, majd a két különböző töltetet tartalmazó szívószál kioldódásprofilját hasonlítottam össze. A másik esetben a két anyag kioldódását vizsgáltam a rétegelt pelletekkel töltött szívószálakból különböző körülmények (pumpafrekvencia, kioldófolyadék hőmérséklete) között.

A kioldódási profilokat egy modellfüggő matematikai módszer, a Weibull-eloszlásfüggvény használatával értékeltem (1. egyenlet), amely alkalmas a különböző lefutású hatóanyag-felszabadulási profilok kinetikai paramétereinek meghatározására és összehasonlítására.

$$M_t = M_\infty \left[ 1 - e^{-\left(\frac{t-t_0}{\tau_d}\right)^\beta} \right] \quad (1)$$

Egy 3<sup>2</sup> típusú, kétváltozós, háromszintű faktoriális elrendezést alkalmaztam az áramlási (kortyolási) sebesség (frekvencia), valamint a kioldó folyadék-hőmérséklet oldódási kinetikára gyakorolt hatásának vizsgálatára. A két független tényezőt, valamint azok három szintjét az 1. táblázat tartalmazza. A független változók ( $x_1$  és  $x_2$ )  $y$  válaszra gyakorolt hatását a következő polinomiális egyenlet (2. egyenlet) segítségével modelleztem:

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_{11}x_1^2 + b_{22}x_2^2 + b_{12}x_1x_2 \quad (2)$$

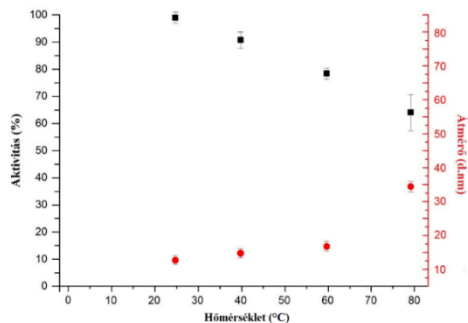
**1. táblázat** A különböző szimulációs feltételek értékei és kódjai a kioldódás során

Kódolt érték	Valódi érték $x_1$ (Frekvencia; Hz)	Valódi érték $x_2$ (Folyadék-hőmérséklet; °C)
-1	30	5
0	40	20
+1	50	35

## 4. Eredmények

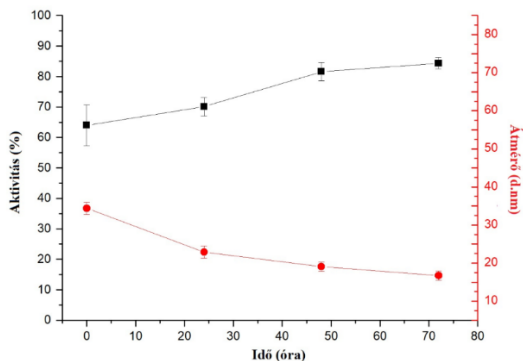
### 4.1 Stabilitás vizsgálat

A laktázaktivitás hőstressz hatására bekövetkező változásait az 1. ábra mutatja. A stressznek kitett minták csökkent aktivitását a 100%-nak vett standard mintához hasonlítottam. Az eredmények azt mutatják, hogy az enzimaktivitás jelentősen csökken a hőterhelés hatására. A két hétig 80 °C-on tárolt minta enzimaktivitása a kontrollmintáéhoz képest kb. 60%-ra csökkent. Az 1. ábra azt is mutatja, hogy a hőstressz (amely csökkenti az enzimaktivitást) növeli az átlagos részecskeméretet, ami aggregációra és a fehérje struktúra kibomlására utal.



**1. ábra** A hőstressz hatása a  $\beta$ -galaktozidáz aktivitására (fekete) ( $n=3$ ) és a részecskék átlagos molekulaméretére (piros) ( $n=3$ ) a standard (25 °C) és különböző hőmérsékleten 2 hétig stresszelt enzimminták oldataiban közvetlenül az oldás után mérve

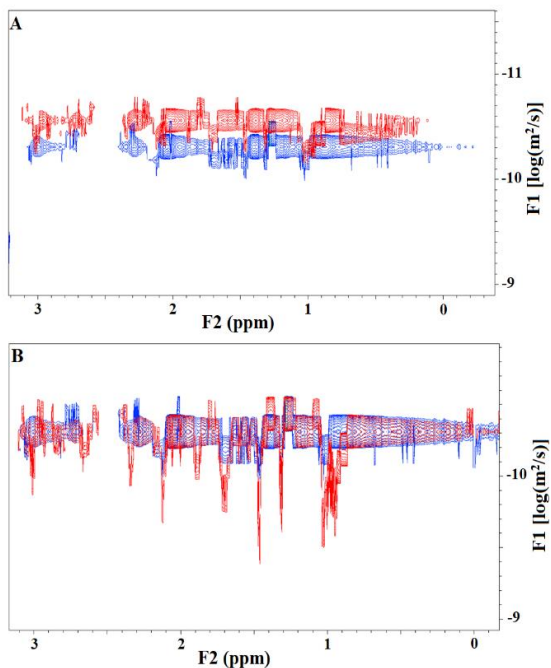
A hőstressznek kitett minta enzimaktivitása az oldás után fokozatosan visszaáll a kiindulási értékre (2. ábra). Ezzel párhuzamosan a részecskeméret csökken, ami azt jelzi, hogy az aggregáció (és/vagy a molekula kitekeredése) részben reverzibilis.



**2. ábra** Az aktivitás (fekete) (n=3) és az átlagos molekulaméret (piros) (n=3) változása az idő függvényében a 80 °C-on, szilárd formában stresszelt laktáz mintában az oldást követően

Az NMR-méréshez feloldott, hőstresszelt minták esetében idővel a DOSY-mintázatban is határozott változást lehetett megfigyelni. A korábbi méréseknek megfelelően a fehérje-aggregátumoknak megfelelő DOSY-jelek aránya csökken az idő múlásával, és 72 óra elteltével a hőkezelt minták DOSY-mintázata megközelíti a kezeletlen minta DOSY- jelét. Ez azt jelzi, hogy az aggregáció szilárd állapotban hőstressz hatására következik be, de oldatban többnyire reverzibilis (3. ábra).

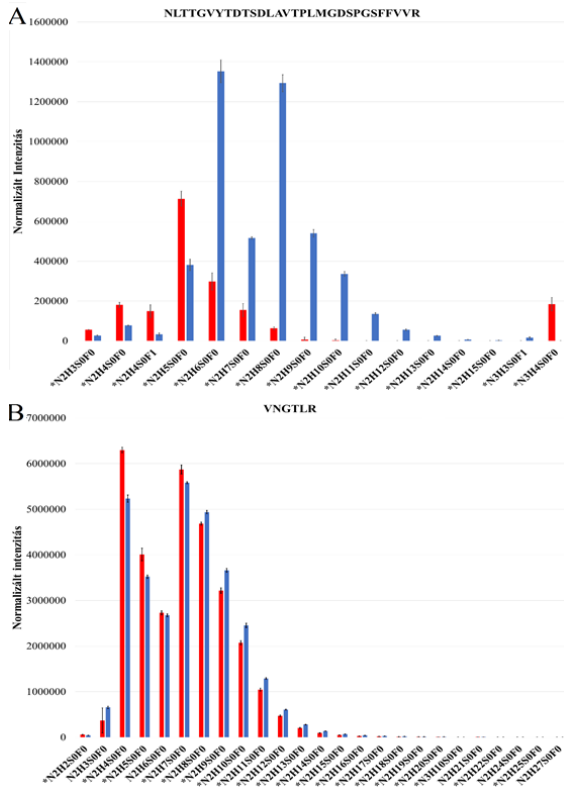




**3. ábra** 80 °C-on terhelt minta 2D DOSY  $^1\text{H}$  NMR kémiai eltolódás-diffúziós koefficiens spektruma 2 órával (A) és 64 órával (B) a szilárd minták vízben való feloldása után. A terhelt mintához tartozó DOSY profil: piros, a standard: kék

A glikozilációs mintázatot tömegspektrometriával vizsgáltam. Két glikozilációs hely glikozilációs mintázatát (relatív glikoformák jelerősségét) mutatja a 4.A és 4.B ábra. A 4.A ábrán látható glikopeptid (NLTGVTDTSDLAVTPLMGDSPGSFFVVR) nagy változást mutat a hőstressz hatására: a változás leginkább hexozegységek számában következett be és a több cukrot tartalmazó glükánok esetében a legjelentősebb. A hőstressz

hatására a hexóz egységek átlagos száma csökkent. A VNGLTR (4.B) glikán összetételben bekövetkezett változás nem ilyen jelentős, de még mindig megfigyelhető, és statisztikailag szignifikáns. Megjegyzendő, hogy a komplex glikánok felépülése élő sejtekben történik, így lebomlásuk visszafordíthatatlan.

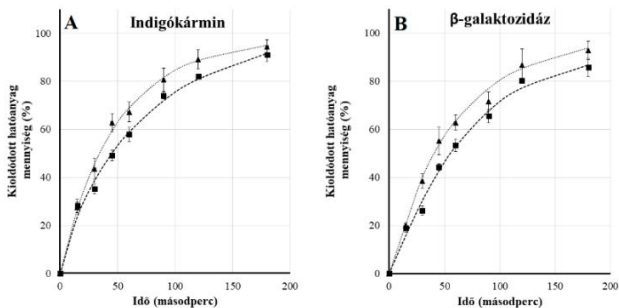


**4. ábra** (A) NLTGVTYDTSDLAVTPLMGDSPGSFFVVR és (B) VNGLTR glikopeptideken található glikánok glikozilációs mintázata, összehasonlítva a terhelt (piros) és standard (kék) minták glikánjainak átlagos gyakoriságát. (N: N-acetilhexoszamin, H: hexóz, S: szialsav, F: fukóz), \*szignifikáns eltérés

## 4.2 Gyógyszeres szívószálak vizsgálata

A szívószálakat kézzel töltöttük meg, a töltőtömeg átlagosan 5,0383 g ( $\pm 0,0697$ ,  $n=20$ ) volt. A hatóanyag aktivitását ezután 1-1 g töltetből visszamértem a bemérés névleges értékéhez viszonyítva. A két különböző töltettípus (mátrix és rétegelt) esetében ez  $98,22 \pm 1,70\%$  és  $98,59 \pm 0,86\%$  volt ( $n=10$ ). Ezek az értékek megfelelnek a 10. Európai Gyógyszerkönyv egyszeri adagolású készítményekre vonatkozó követelményeinek. A töltet mennyisége úgy került meghatározásra, hogy egy gyermeknek megfelelő egyszeri dózis, kb. 2000 NE  $\beta$ -galaktozidáz kerüljön a szívószálakba.

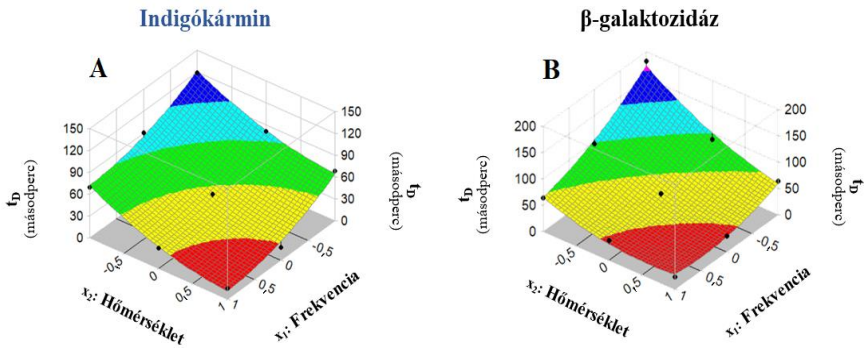
A különböző módon formulált részecskékkel (mátrix, rétegelt) töltött szívószálak viselkedését a gyógyszerformából kioldódott két anyag, az indigókármin és a  $\beta$ -galaktozidáz kioldódásának vizsgálatával követtük nyomon (5. ábra). A szimulációs vizsgálat során kapott görbékre Weibull-eloszlásfüggvényt illesztettünk, melynek segítségével összehasonlítottuk a kétféle részecske, valamint a két anyag felszabadulását a hordozó rendszerből.



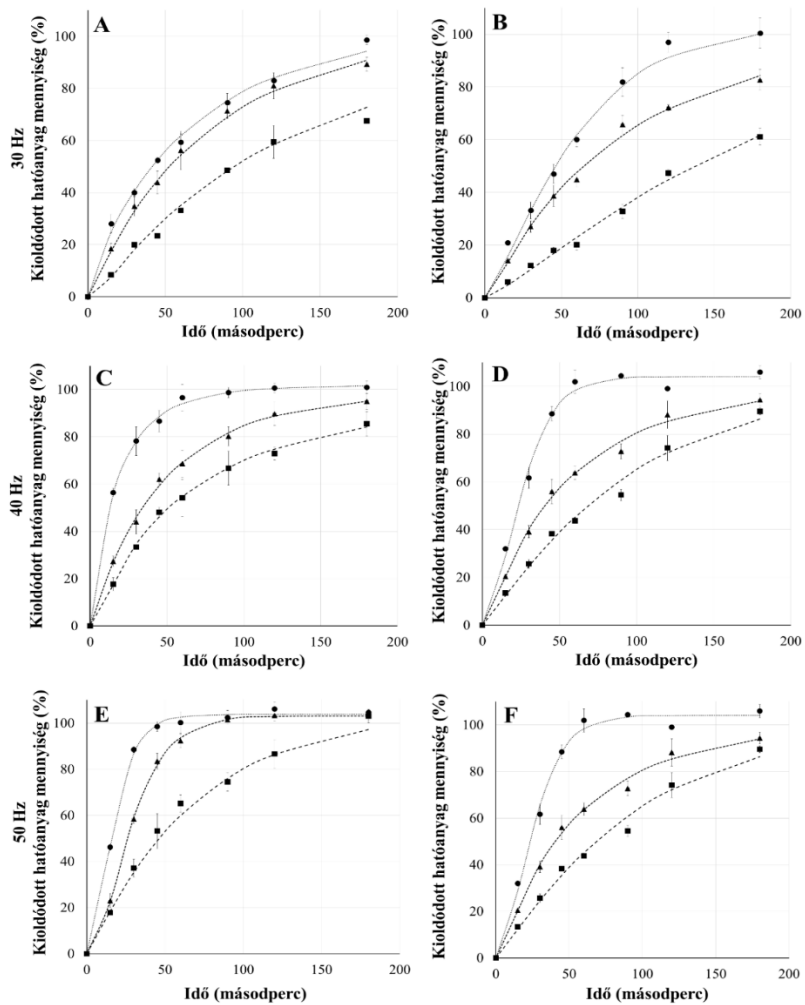
**5. ábra** (A) Indigókármin és (B)  $\beta$ -galaktozidáz kioldódási profilja mátrixot (■) és rétegelt pelletet (▲) tartalmazó szívószálak esetében ( $T=20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , frekvencia=40 Hz,  $n=3\pm\text{SD}$ )

A 6. ábra a polinomiális egyenlet (2. egyenlet) segítségével a kilenc pontra illesztett felületet mutatja. Az  $x_1$ ,  $x_2$  együtthatók értékei a szivattyú frekvenciájának és a közeg hőmérsékletének a  $\tau_d$  értékre gyakorolt hatására vonatkoznak.

A rétegelt szerkezetű részecskékkel töltött szívószál használtuk a folyadék-hőmérséklet és áramlási sebesség kioldódási profilokra gyakorolt hatásának vizsgálatára, ezzel szimulálva a szívószál használatát. A különböző hőmérsékletű folyadék használatának és a különböző frekvenciájú „kortyolásnak” az eredményeit a 7. ábra mutatja. Látható, hogy mind a  $\beta$ -galaktozidáz, mind az indigókármin esetében az alkalmazott frekvencia és a folyadék hőmérséklete jelentős hatással volt a kioldódási profilra.



**6. ábra** A független hatások (frekvencia és hőmérséklet) az (A) indigókármin és (B)  $\beta$ -galaktozidáz kioldódására gyakorolt hatásának felületi ábrája



7. ábra (A, C, E) Indigokármin és (B D, F)  $\beta$ -galaktoszidáz kioldódási profiljai különböző pumpafrekvenciákon és hőmérsékleteken (●=35 °C, ▲=20 °C, ■=5 °C, n=3±SD) illesztett Weibull-függvénnyel

A független változók szignifikáns hatását a két hatóanyag kioldódásának mértékére az indigókármin és  $\beta$ -galaktozidáz esetében a 2. és 3. válasz-egyenletek írják le. A többszörös regresszióelemzés eredményeit a szignifikancia statisztikai értékelésével és a 95%-os konfidenciaintervallumon belüli valószínűségekkel a 2. táblázat mutatja be.

$$\tau_{\text{indigókármin}} = 44,630 - 26,055x_1 - 29,705x_2 \quad (R = 0,9919) \quad (2)$$

$$\tau_{\beta\text{-galaktozidáz}} = 50,340 - 34,817x_1 - 37,052x_2 + 19,360x_1x_2 \quad (R = 0,9880) \quad (3)$$

**2. táblázat** A modellek statisztikai elemzése (\*szignifikáns eltérés)

Anyag	Modell F-érték	Para- méter	Koefficiens					
			$b_0$	$b_1$	$b_2$	$b_{11}$	$b_{22}$	$b_{12}$
Indigókármin		Érték	44,630*	-26,055*	-29,705*	11,540	11,210	-0,890
	36,716 p>0,007	Std. hiba	5,470	2,996	2,996	5,190	5,190	3,670
		p >  t	0,004	0,003	0,002	0,113	0,120	0,824
$\beta$ -galaktozidáz		Érték	50,340*	-34,817*	-37,052*	15,323	15,990	19,360*
	24,564 p>0,012	Std. hiba	9,021	4,941	4,941	8,558	8,588	6,051
		p >  t	0,011	0,006	0,005	0,171	0,159	0,049

## 5. Következtetések

Az A. oryzaeből származó laktáz enzimmel foglalkozó kutatásaim alapján összefoglalva elmondható, hogy reverzibilis és irreverzibilis változások egyaránt bekövetkeznek a szilárd formában lévő enzimből hőterhelés hatására, azonban ezekkel a változásokkal szemben az enzim jóval ellenállóbb, mint oldatban. Az aktivitás csökkenése kimutatható, amely a szilárd minta feloldását követően, oldott állapotban részben reverzibilis. Ez a laktázmolekulák reverzibilis aggregációjával magyarázható, amelyet a DLS és NMR mérések is alátámasztanak. Vizsgálataim során megállapítottam, hogy az enzim aminosav szekvenciájában és másodlagos szerkezetében jelentős változások nem következnek be, bár a CD és NMR vizsgálatokkal kismértékű szerkezeti változások detektálhatóak voltak. A meghatározott primer fehérje szekvencia jó egyezést mutatott az adatbázissal. Az enzim erősen glikozilált, és a hőstressz a glikozilációs mintázat megváltozását okozta. A hőterhelés hatására egyes peptidekhez kötött glikánláncok rövidülése volt tapasztalható. Ezek a glikozilációs szerkezetben bekövetkezett irreverzibilis változások befolyásolják az enzim fizikai-kémiai tulajdonságait, és növelhetik a laktázmolekulák aggregációs hajlamát. Ez magyarázhatja, hogy a szilárd fázisban hőstressznek kitett minták oldhatósága, aggregációra való hajlama megváltozik, ami viszont az aktivitás és a stabilitás csökkenését okozhatja. Kísérleteim alapján ezek az aggregációs változások nem visszafordíthatatlanok, hiszen oldott formában a részecskék idővel visszatérhetnek az eredeti állapotukhoz közeli formába. A szájon át szedhető gyógyszerek esetében ez a részleges reverzibilitás nem releváns, mivel oldott formában nem töltenek elegendő időt a szerkezetben ahhoz, hogy képesek legyenek újrarendeződni, így aktivitásuk csökkent marad a terápiás ablak

idejében. A bekövetkezett aktivitáscsökkenéssel tehát számolni kell a készítmény helyes összetételének megállapítása vagy dozírozása során.

A leírt eredmények és a kidolgozott munkafolyamat segíthet a gyógyszerek előállításához szükséges jobb gyártási, szállítási és tárolási körülmények megtervezésében, illetve a jövőben hozzájárulhat a különböző eredetű laktáz alapanyagok stabilitásának megértéséhez, alkalmazási területeik optimálisabb meghatározásához. A kifejlesztett módszertan alkalmas annak megállapítására, hogy az erősen glikozilált makromolekulák szerkezetében mely szinten következik be változás, segítségével felderíthetők a stabilitást, aktivitást befolyásoló fő folyamatok. Alkalmas továbbá a glikozilációs mintázatban mutakozó különbségek leírására, valamint azok jelentőségének megállapítására a humán és mikotikus eredetű laktázok hatékonysága és stabilitása szempontjából.

Az enzimből sikeresen formulálható, szívószálba tölthető, gyorsan oldódó pellet. A pelletbe kerülő hatóanyag mennyisége szabadon változtatható, a dózis könnyen módosítható. A gyártási folyamat alatt ért hatásokkal szemben az enzim ellenálló, aktivitása nem változik. Az így elkészült modern gyógyszerforma számos előnnyel rendelkezik a konvencionális gyógyszerekkel szemben bizonyos esetekben (kor, egyes betegségek). A szívószálas formula a könnyebb alkalmazhatóságot teszi lehetővé, a szilárd forma pedig a hatóanyag fokozott stabilitását szolgálja. A töltött szívószál használata *in vitro* kísérlettel szimulálható, a gyógyszerformából a hatóanyagok kioldódása megfelelően mérhető és reprodukálható. Az enzim felszabadulása a pelletből az azonnal oldódó kismolekulához hasonló kioldódási profillal jellemezhető. A különböző eljárással gyártott pelletek között nem fedezhető fel releváns különbség. A szívószállal történő



gyógyszerbevitel során a használt folyadék hőmérsékletének és az alkalmazás módjának, a kortyolások közt eltelt időnek is jelentős hatása van a kioldódás sebességére, így az ilyen típusú gyógyszerformák fejlesztése esetében ezek módosító hatásával számolni kell. A vizsgálati módszerrel így modellezhető a különbség, például egy idős vagy egy fiatal beteg ivási szokásai között, hozzájárulva az esetleges, a beteg-együtműködés terén előforduló problémák elkerüléséhez. A kidolgozott módszer segítségével a jövőben összehasonlítható a különböző italok tulajdonságainak (kémhatás, oldott anyag-tartalom) befolyása a gyógyszeres szívószálban található hatóanyagok kioldódására nézve.

## **8. Összefoglalás**

Doktori munkám során az iparban és egészségügyben is fontos szereppel bíró enzimtípusú hatóanyag, a laktáz enzim eddig még nem vizsgált, por formában való hőterhelésével egy olyan analitikai eszközkombinációt dolgoztam ki, amely alkalmas a stressz körülmények által okozott szerkezeti változások feltárására, különösen az enzimaktivitás és funkció szempontjából releváns átalakulásokra. Egy bottom-up proteomikai eljárást követő nanoUHPLC-MS módszert alkalmaztam az elsődleges aminosav-szekvenciában, valamint a PTM-ekben bekövetkező pontos változások megfigyelésére. SDS-PAGE, DLS, CD, NMR módszereket használtam a magasabb rendű szerkezetek esetleges változásainak felderítésére, valamint a fiziko-kémiai változások jellemzésére. A szerkezet-aktivitás összefüggés megállapítása érdekében párhuzamosan oNPG alapú aktivitási vizsgálatokat is végeztem.

A vizsgálatok alapján megállapítható, hogy az enzim szilárd formában lényegesen nagyobb stabilitást mutat, mint feloldva. A szilárd minta hőterhelése következtében reverzibilis és irreverzibilis változások egyaránt

bekövetkeznek, melyeket figyelembe kell venni a terápiás és ipari gyakorlatban.

Az eredmények segíthetnek a nagy molekulatömegű fehérjétípusú gyógyszerek jobb gyártási, szállítási és tárolási körülményeinek megtervezésében, és a jövőben elősegíthetik a különböző laktáz típusok stabilitásának megértését. A kifejlesztett módszertan alkalmas továbbá a vizsgálat során bekövetkező szerkezeti változások azonosítására, beleértve a glikozilációs mintázatban mutakozó különbségek leírására, és modellként szolgálhat a nagy molekulatömegű glikoproteinek vizsgálatához.

Napjainkban előtérbe került az életkornak és egészségügyi állapotnak megfelelő, orális adagolási formák kifejlesztése. A gyermekek esetében a folyékony adagolási formák részesíthetők előnyben, de az előre oldott hatóanyagok esetében gyakran stabilitási problémák léphetnek fel. Doktori munkám során egy laktáz enzimet tartalmazó szívószálat vizsgáltam. A szívószálakba tölthető, laktáz tartalmazó, gyorsan széteső pelletek két különböző technológiai módszerrel készültek. A készítmény használatát sikeresen szimuláltam, és a statisztikai elemzés során megállapítottam, hogy a szívószálás gyógyszerbevitel során a felhasznált folyadék hőmérséklete és a folyadékbevitel sebessége közel azonos és szignifikáns hatással van a hatóanyag-leadás sebességére. Az innovatív gyógyszerforma számos tulajdonságában előnyösebb lehet a hagyományos tablettás vagy oldatos adagolási módszerekkel szemben.

### **Saját publikációk jegyzéke**

**Király Márton**, Sántha Konrád, Kállai-Szabó Barnabás, Pencz Kriszta Mariann, Ludányi Krisztina, Kállai-Szabó Nikolett, Antal István. (2022) *Development and Dissolution Study of a  $\beta$ -Galactosidase Containing Drinking Straw*. PHARMACEUTICS, 14: 769-784.

**IF:6,525**

**Király Márton**, Kiss Borbála Dalmadi, Horváth Péter, Drahos László, Mirzahosseini Arash, Pálffy Gyula, Antal István, Ludányi Krisztina. (2021) *Investigating thermal stability based on the structural changes of lactase enzyme by several orthogonal methods*. BIOTECHNOLOGY REPORTS, 30: 637-638.

**IF:6,360**

**Király Márton**, Sántha Konrád, Kállai-Szabó Barnabás, Ludányi Krisztina, Kállai-Szabó Nikolett, Antal István. (2021)  *$\beta$ -galactosidase Containing Innovative Drug Delivery System*. ACTA PHARMACEUTICA HUNGARICA, 91: 253-254.

**Király Márton**, Kiss Borbála Dalmadi, Horváth Péter, Drahos László, Mirzahosseini Arash, Pálffy Gyula, Antal István, Ludányi Krisztina. (2021) *Investigating the Influence of Heat Stress to the Activity And Structural Changes of Lactase Enzyme*. ACTA PHARMACEUTICA HUNGARICA 91: 251-252.

### **Egyéb közlemények**

Gecse Kinga, Édes Andrea, Nagy Tamás, Demeter Adrienn, Virág Dávid, **Király Márton**, Dalmadi Kiss Borbála, Ludányi Krisztina, Környei Zsuzsanna, Denes Ádám, Bagdy György, Juhász Gabriella. (2022) *Citalopram Neuroendocrine Challenge Shows Altered Tryptophan and Kynurenine Metabolism in Migraine*. CELLS, 11 (14): 2258-2279.

Dalmadiné Kiss Borbála, **Király Márton**, Virág Dávid, Antal István, Ludányi Krisztina. (2021) *mRNS alapú vakcinák a COVID-19 járvány elleni küzdelemben*. GYÓGYSZERÉSZET, 65: 138-144.

Pápay Zsófia Edit, Magramane Sabrina, **Király Márton**, Szalkai Petra, Ludányi Krisztina, Horváth Péter, Antal István. (2021) *Optimization and Development of Albumin–Biopolymer Bioconjugates with Solubility-Improving Properties*. BIOMEDICINES, 9: 737-758.

Virág Dávid, **Király Márton**, Drahos László, Édes Andrea Edit, Gecse Kinga, Bagdy György, Juhász Gabriella, Antal István, Klebovich Imre, Dalmadi Kiss Borbála, Ludányi Krisztina. (2020) *Development, validation and application of LC–MS/MS method for quantification of amino acids, kynurenine and serotonin in human plasma*. JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS, 180: 113018-11026

**Király Márton**, Dalmadiné Kiss Borbála, Vékey Károly, Antal István, Ludányi Krisztina. (2016) *Tömegspektrometria: múlt és jelen*. ACTA PHARMACEUTICA HUNGARICA, 86: 3-11.

**Király Márton**, Dalmadiné Kiss Borbála, Drahos László, Vékey Károly, Antal István, Ludányi Krisztina. (2016) *Tömegspektrometria alkalmazása a fehérjék vizsgálatában*. ACTA PHARMACEUTICA HUNGARICA, 86: 61-67.

Freisinger Ádám, Lám Judit, Barki Lilla, **Király Márton**, Belicza Éva. *A gyógyszeres terápia egyeztetésének gyakorlata Magyarországon - bevezetési lehetőségek*. (2014) ORVOSI HETILAP 155: 1395-1405.