



Johannes Khinast

Seit 1. September 2005 Marie Curie Professor für „Pharmazeutisches Engineering“ am Institut für Ressourcenschonende und Nachhaltige Systeme

Stellen Sie sich vor, Ihr Arzt verschreibt Ihnen ein neues Medikament - vielleicht ein Antibiotikum oder einen Betablocker. Viele von uns würden in einer solchen Situation den Beipacktext studieren, besorgt über mögliche Nebenwirkungen. Wenige fragen sich aber, ob die gerade geschluckte Tablette auch dem gewünschten Qualitätsstandard entspricht, ob etwa die richtige Wirkstoffmenge enthalten ist? Im Gegenteil. Wir vertrauen, dass jede einzelne der millionenfach hergestellten Tabletten von gleichbleibender Qualität ist, obwohl Medikamente komplexe Produkte sind, die aus verschiedenen Komponenten (Wirkstoff, Füllstoffe, Hilfsstoffen, etc.) bestehen. Dieses Vertrauen ist auch meist gerechtfertigt, da die pharmazeutische Industrie und die Behörden durch eine straffe, auf empirischen Grundlagen beruhende Regulierung für die Herstellung großteils sicherer Medikamentenprodukte sorgen. Dieser empirische Ansatz eignet sich aber nicht für das „intelligente“ Medikament der Zukunft. Neue Wirkstoffe sind wesentlich spezifischer, aktiver und instabiler, und müssen ganz gezielt in ein gewünschtes Organ oder Gewebe transportiert werden. Um das zu erreichen, wird das intelligente Medikament ein auf Nanotechnologie beruhendes, hochspezialisiertes Produkt sein. Beispielsweise sollte ein Medikament für eine Erkrankung des zentralen Nervensystems die folgenden Anforderungen erfüllen: Zuerst hat eine Komponente die Aufgabe, den Wirkstoff vor dem unwirtlichen Milieu des Magens zu schützen, und andere Komponenten müssen den Transport über die Magenwand und die Blut-Hirnschranke ermöglichen. Danach gilt es den Wirkstoff gezielt in die gewünschte Hirnregion zu transportieren, um ihn dort in Zellen einzuschleusen. Das Medikament der Zukunft wird also ein High-Tech Produkt sein, mit vielen verschiedenen Bestandteilen, die unterschiedliche Aufgaben erfüllen. Hier gibt es allerdings ein Problem: Die Technologie, um solche Medikamente herzustellen, gibt es noch nicht, und es ist notwendig, eine neue, auf ingenieurwissenschaftlichen Grundlagen beruhende Produktionstechnologie zu schaffen. Daher befasst sich unsere Gruppe mit Herstellungsmethoden für die intelligenten Medikamente der Zukunft. Unsere Arbeit befindet sich damit am Schnittpunkt der Bio- und Nanotechnologie, der Verfahrenstechnik und der Chemie. Forschungsschwerpunkte sind die Reaktionstechnik und (Bio-)Katalyse, Partikeltechnologie, Funktionalisierung von Materialien und die Simulation, die von der molekularen bis zur Prozesssimulation reicht.

Am Beispiel eines laufenden Projektes soll dieser Ansatz verdeutlicht werden: „prodrugs“ sind Substanzen, die erst in den aktiven Wirkstoff umgewandelt werden müssen, und dadurch nebenwirkungsarm sind. Dies kann man nun zur Effektivitätssteigerung einer Chemotherapie ausnützen (siehe Abbildung). Heutzutage wird der gesamte Körper einem Zytostatikum ausgesetzt, wodurch die maximale Dosis durch Nebenwirkungen im gesunden Gewebe limitiert wird. Wenn es nun gelänge, eine „prodrug“ nur im Bereich des Tumors in das Zytostatikum umzuwandeln, könnte man wesentlich höhere Dosen verabreichen. Dies könnte man zum Beispiel über injizierte Kapseln erzielen, die Enzyme enthalten, welche lokal die Umwandlung der „prodrug“ zum Zytostatikum katalysieren. Damit nun das Enzym nicht aus der Kapsel austritt, muss es an Partikel im Inneren der Kapsel gebunden werden. Die effektive Immobilisierung der Enzyme mit starren Linkern wird durch eine neue Methode, die UV-induzierte Hydrosilylierung von Si-beschichteten Partikeln, erreicht. Die Auslegung der Kapsel benötigt eine detaillierte Modellierung und Simulation der chemischen Reaktion und

des selektiven Stofftransportes in der Kapsel und im Tumor. Auch andere Projekte im nicht-pharmazeutischen Bereich werden von unserer Gruppe durchgeführt, zum Beispiel in der Reaktionstechnik oder der Hochleistungssimulation. Für weitere Information sei auf die Webseite rns.tugraz.at verwiesen.

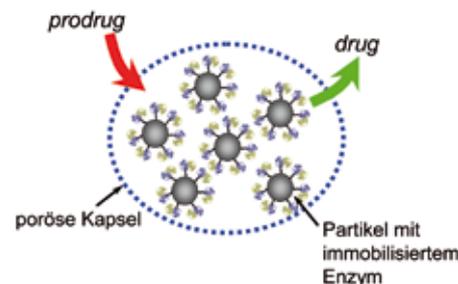


Abb.: Schema einer biokompatiblen, implantierbaren Kapsel, die im Körper enzymatische Umwandlungen erlaubt. In dieser Anwendung wird die Vorstufe eines Wirkstoffes (prodrug) in den Wirkstoff (drug) umgewandelt. Um eine Interaktion der Enzyme zu unterbinden, sind die Linker starre Moleküle (Adamantanderivate), die keine Rückfaltung erlauben. Dies erhöht die Stabilität der Enzyme.

Lebenslauf

1964	geboren in Linz an der Donau
1983-1991	Studium der Verfahrenstechnik an der TU Graz
1991-1995	Dissertation bei Professor Staudinger auf dem Gebiet der Rauchgasentschwefelung
1996-1998	Schrödinger Stipendiat des FWF und danach Post Doc an der University of Houston (USA) bei Prof. Dan Luss
1999-2003	Assistant Professor an der Rutgers University, NJ (USA)
2001	CAREER Award der National Science Foundation (USA)
2003	Early Tenure und Beförderung zum Associate Professor
seit 1999	Mitglied der AIChE, ACS, ISCRE, NASCRE, Catalysis Society, Kooperationen mit Merck, BMS, Pfizer, Novartis, DuPont, etc.
seit 2003	Direktor des Rutgers Katalyse Konsortiums, Direktor des Programmausschusses Reaktionstechnik der AIChE, Mitglied Scientific Board of NASCRE
2005-2008	Marie Curie Chair der EU an der TU Graz

Much of the science and technology needed to develop reliable pharmaceutical products with controlled properties does not exist currently. It is becoming rapidly apparent that new products have to be designed on the nano-scale, and technical hurdles have delayed the systematic incorporation of nanotechnologies into therapeutic products manufacture, i.e., there is a need to apply new engineering and science principles to this industry, as the old principles are rapidly becoming obsolete. Therefore, our group's aim is the development of novel methods to manufacture the drugs of the future, with a specific focus on reaction engineering, (bio-)catalysis, particle technology and simulation. For example, in a current project we are developing implantable capsules that allow the transformation of a prodrug into a drug using immobilized enzymes. A novel method, the UV-induced hydrosilylation (see Figure), is used to attach rigid tethers on the particle, which can be used to immobilize a wide variety of proteins. This process makes protein interaction and backfolding onto the surface impossible, thus increasing activity and stability.

In addition, non-pharmaceutical projects, e.g., in the area of reaction engineering and large-scale simulation, are carried out by our group.