

Pannon Egyetem
Vegyésszmérnöki- és Anyagtudományok Doktori Iskola

Gyógyszerhatóanyag formulálása nano porlasztva szárítással

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Készítette:

Mirankó Mirella

Témavezető:

Dr. Feczko Tivadar

2023

1. Bevezetés és célkitűzés

A hagyományos gyógyszerkészítmények (tabletták, kapszulák, szirupok, kenőcsök stb.) számos esetben gyenge biológiai hatékonysággal rendelkeznek, és jellemzően nem szabályozott gyógyszerleadást biztosítanak. Az új típusú gyógyszer szállító rendszerekkel szemben támasztott követelmény a nyújtott és célzott hatás elérése az adott szövetek minél kisebb károsodása mellett. A poralapú gyógyszerformátumok egyik jelentős előállítási lehetősége a porlasztva szárítás. A nano porlasztva szárító berendezés (Büchi B-90) speciális, piezoelektromos gerjesztésű vibrációs cseppképzési technológiával és elektrosztatikus részecskegyűjtéssel lehetővé teszi a szubmikron, illetve mikrométerű szemcsés termékek előállítását. A nanoszerkezetű mikrorészecskékben rögzített vagy nanohordozókhoz kötött hatóanyag bejuttatása jelentősen javíthatja a biohasznosulást a szervezetben a maximális terápiás hatás elérése érdekében.

A munkám során a nano porlasztva szárítás különböző hatásait vizsgáltam, valamint ezzel az eljárással készült termékek használhatóságát különböző alkalmazásokra.

A metronidazol (MTZ) tartalmú minták esetében vizsgáltam az oldatból, valamint szuszpenziós oldatból való porlasztva szárítást. Az oldatból szárított minták esetében célt az volt, hogy megvizsgáljam a műveleti paraméterek és az összetétel-változók hatását a nano porlasztva szárítással előállított szubmikron, illetve mikrométerű MTZ-polimer szilárd diszperziók szerkezetére. A hatóanyag amorf vagy kristályos állapota mellett a részecskeméretet és a morfológiát is vizsgáltam, hogy információhoz jussak a kapott mikronizált szilárd diszperziók szerkezetéről.

MTZ-t komplexált formában is tartalmazó nanoszuszpenziós oldatot a Természettudományi Kutatóközpont Szupramolekuláris Kémiai Kutatócsoportjában állították elő, melyben a protonált MTZ-t a 4-szulfonatokalix[4]arén (SCX4) poliszacharidláncai és a protonált kitozán szupramolekuláris keresztkötése révén komplexálták. Mivel a porlasztva szárítás ígéretes technológia a modern gyógyszeriparban, továbbá az a nanoszuszpenziók stabilizálására használt eljárások egyike, ezért vizsgáltam, hogy ez az eljárás hogyan befolyásolja az önszerveződő kitozán-MTZH⁺-SCX4 nanorészecskék jellemzőit porformátummá alakítva.

Levocetirizin-dihidrokloridból (LC) nazális és dermális alkalmazásra szánt termékeket állítottam elő. A célt az volt, hogy LC-ből száraz porformátumú mikrokapszulákat állítsak elő nano porlasztva szárítással. Az orrba történő hatóanyag bevitelre a kapszulázáshoz három különböző mukoadhezív polimert, β -ciklodextrint (β -CD), valamint annak három származékát

választottam. Vizsgáltam a hordozók hatását a por jellemzőire, a hatóanyag *in vitro* felszabadulására és permeabilitására az ornyálkahártyán. A dermális alkalmazás esetében a cél a hatóanyag új gélformulájának elkészítése topikális alkalmazásra allergiás ödéma ellen. A készítmény alapjául az oleogél formát választottam, mivel ígéretes hordozóanyag a transzdermális bevitelhez. A LC-t polimerrel mikrokapszulázva a létrehozott szilárd formátumból szuszpenziós gélt állítottam elő. Vizsgáltam a hatóanyag *ex vivo* penetrációját emberi hasi bőrön és *in vivo* hatékonyságát egérmodellen.

2. Alkalmazott kísérleti és vizsgálati módszerek

A poralapú termékeket a Büchi-B-90 nano porlasztva szárítójával állítottam elő. A hatóanyag-tartalom meghatározása esetében UV-VIS spektrofotometriás módszert alkalmaztam, a szemcseméret és eloszlás adatokat lézerdiffrakciós módszerrel határoztam meg. A mikrokapszulák morfológiáját pásztázó-, illetve transzmissziós elektron mikroszkópia segítségével vizsgáltam. A termoanalitikai mérések mellett por-röntgen-diffrakciós méréseket használtam a termékek szilárd fázis állapotának jellemzésére. Az újonnan kialakult molekuláris kötést Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópiával tanulmányoztam. A nazális porok *in vitro* felszabadulását és áteresztőképességét is vizsgáltam, melyek mérése standard készülékekkel történt. A dermális alkalmazásra szánt LC-t tartalmazó porokkal szuszpenziós oleogéleket állítottam elő. A gélek *ex vivo* bőrpenetrációs viselkedésének vizsgálata konfokális Raman-spektroszkópiával történt. Az *in vivo* gyulladáscsökkentést vizsgáló kísérleteket krotonolajjal kiváltott fülödémás egérmodellen végezték.

3. Új tudományos eredmények

1. Nano porlasztva szárítás módszerével hidroxipropil-metilcellulóz és polivinil-pirrolidon hordozókkal metronidazol-polimer mikrorészecskéket állítottam elő. Olvadáspont-csökkenés jelenségét figyeltem meg differenciális pásztázó kalorimetriával a kiindulási metronidazol és a hatóanyagot tartalmazó porlasztva szárított termékek között. A por-röntgen-diffrakciós mérések csúcshéyesedést jeleztek, ami kisméretű gyógyszerkristallitok képződésének az eredménye lehet. Differenciális pásztázó kalorimetriás, por-röntgen-diffrakciós analízis és transzmissziós elektron mikroszkópos vizsgálatok igazolták a feltételezésemet, hogy a metronidazol-polimer mikrorészecskék nanoszerkezetű szilárd diszperziót alkottak, melyben a hatóanyag nanoméretű kristályai és molekulárisan diszpergált frakciója az amorf polimer mátrixban eloszlva található (S1).

2. A protonált metronidazol-makrociklus (4-szulfonatokalix[4]arén) komplex poliszacharidláncai és a protonált kitozán szupramolekuláris keresztkötése révén kialakult nanoszuszpenziót hidroxipropil-metilcellulóz polimer jelenlétében nano porlasztva szárítottam, és így a kitozán-metronidazol-(4-szulfonatokalix[4]arén) hatóanyag-hordozó komplex tárolható és koncentrált formuláját hoztam létre. A létrehozott szilárd diszperzió a metronidazol részben stabil kristályos és részben molekulárisan diszpergált formában tartalmazza a differenciális pásztázó kalorimetriás és röntgendiffrakciós analízis szerint. A molekulárisan diszpergált metronidazol tartalom a hidroxipropil-metilcellulóz jelenlétében a kitozán-metronidazol-(4-szulfonatokalix[4]arén) nanorészecske szuszpenzióból szárított termékben lényegesen magasabb volt, mint a metronidazol+hidroxipropil-metilcellulóz oldatból porlasztva szárított porban. Ezt a protonált metronidazol és a (4-szulfonatokalix[4]arén) között savas közegben fellépő kölcsönhatásnak, valamint annak tulajdonítom, hogy a pozitív töltésű komplex jelenlétében a szabad MTZH⁺ részére elérhető kloridionok száma kisebb volt, mint az oldatból szárított minta esetében, mely így nem tudott semlegesítődni és az elektrosztatikus taszítás miatt kristályosodni (S2).

3. Első alkalommal állítottam elő nano porlasztva szárítással száraz por mikrorészecskéket levocetirizin-dihidrokloridból nazális alkalmazásra. A béta-ciklodextrin, a véletlenszerűen metilezett béta-ciklodextrin, a szulfobutil-éter-béta-ciklodextrin nátriumsója, a hidroxipropil-béta-ciklodextrin, a hidroxipropil-metilcellulóz, a polivinil-alkohol és a polivinil-pirrolidon megfelelő adalékoknak bizonyultak jól kezelhető és nagy hozamú termékek létrehozásához. A röntgendiffrakciós vizsgálatok azt mutatták, hogy amíg a kiindulási ágens kristályos volt, addig a hatóanyag-adalék kompozitok mindegyik termékben amorfnak bizonyultak (S4).

4. Levocetirizin-dihidroklorid hatóanyagot hidroxipropil-metilcellulóz hordozóval nano porlasztva szárítottam. Az eredendően kristályos hatóanyag az amorf polimerben amorf állapotban volt jelen a röntgendiffrakciós vizsgálatok tanúsága szerint. A nano porlasztva szárított port könnyen és homogénen diszpergáltam dermális oleogélben abból a célból, hogy allergiás ödéma kezelésére hatékony formulációt állítsak elő. Az *ex vivo* penetrációs vizsgálatok Raman-mikroszkópos korrelációs térképezéssel igazolták a készítmény dúsulását az epidermiszben és a dermisz felső részében. A mentol penetrációfokozó hozzáadása feldúsította a hatóanyagot az emberi hasi bőr felső dermisz rétegében, ami előnyös a várt hatás szempontjából. Az *in vivo* krotonolajjal kiváltott fülödéma egérmodelljén végzett vizsgálatok az általam fejlesztett levocetirizint tartalmazó oleogélek esetében a kereskedelmi forgalomban kapható Fenistil gélhez hasonló gyulladáscsökkentő hatékonyságot mutattak. A gél térfogata és az alkalmazott gyógyszer mennyisége a mentol alkalmazásával lényegesen csökkenthető (S3).

4. Publikációs lista

A disszertáció alapját képező publikációk:

S1. **Mirankó, M.**, Trif, L., Tóth, J., Feczkó, T. (2021). Nanostructured micronized solid dispersion of crystalline-amorphous metronidazole embedded in amorphous polymer matrix prepared by nano spray drying. *Advanced Powder Technology*, 32(7), 2621-2633.

IF: 4,969

S2. **Mirankó, M.**, Megyesi, M., Miskolczy, Z., Tóth, J., Feczkó, T., Biczók, L. (2021). Encapsulation of metronidazole in biocompatible macrocycles and structural characterization of its nano spray-dried nanostructured composite. *Molecules*, 26(23), 7335-7349.

IF: 4,927

S3. **Mirankó, M.**, Tóth, J., Fodor-Kardos, A., Móricz, K., Szenes-Nagy, A. B., Gácsi, A., Spaits, T., Gyenis, J., Feczkó, T. (2022). Topical Formulation of Nano Spray-Dried Levocetirizine Dihydrochloride against Allergic Edema. *Pharmaceutics*, 14(12), 2577-2587.

IF: 6,525

S4. **Mirankó, M.**, Tóth, J., Bartos, C., Ambrus, R., Feczkó, T. (2023). Nano-Spray-Dried Levocetirizine Dihydrochloride with Mucoadhesive Carriers and Cyclodextrins for Nasal Administration. *Pharmaceutics*, 15(2), 317-329.

IF: 6,525

Egyéb publikáció:

Hajba-Horváth, E., Biró, E., **Mirankó, M.**, Fodor-Kardos, A., Trif, L., & Feczkó, T. (2020). Preparation and in vitro characterization of valsartan-loaded ethyl cellulose and poly (methyl methacrylate) nanoparticles. *RSC advances*, 10(72), 43915-43926.

Konferencia előadások:

Mirankó, M.; Tóth, J.; Feczkó, T. (2018) Mikrokapszulázott kompozit gyógyszerhordozók előállítása nano porlasztva szárítással, PhD Hallgatók Anyagtudományi Napja XVIII. 2018.11.26. Veszprém.

Mirankó, M.; Tóth, J.; Feczkó, T. (2019) Nanoszerkezetű hatóanyag-polimer kompozitok előállítása nano porlasztva szárítással, Kristályosítási és Gyógyszerformulálási Szakosztály 12. Kerekasztal Konferenciája 2019.04.29. Balatonszemes.

Mirankó, M.; Tóth, J.; Rippelné, Pethő D. (2019) Mikrokapszulázott kompozit gyógyszerhordozók előállítása nano porlasztva szárítással, XXXIV. OTDK Kémiai és Vegyipari Szekció, 2019.03.21-23. Budapest.

Mirankó, M.; Trif, L.; Tóth, J.; Feczkó, T. (2020) Structure of drug-polymer composites prepared by nano spray dryer, 6th International Conference on New Trends in Chemistry 2020.10.17-18. E-Conference.

Mirankó, M.; Trif, L.; Tóth, J.; Feczkó, T. (2022) Microencapsulation of metronidazole by nano spray drying, 50. Műszaki Kémiai Napok Jubileumi Konferencia, 2022.04.26-28. Veszprém.