

Pannon Egyetem
Vegyészmérnöki- és Anyagtudományok Doktori Iskola

Gyógyszerhatóanyag formulálása nano porlasztva szárítással

Doktori (PhD) értekezés

DOI:10.18136/PE.2023.858

Készítette:

Mirankó Mirella

Témavezető:

Dr. Feczko Tivadar

2023

Gyógyszerhatóanyag formulálása nano porlasztva szárítással

Az értekezés doktori (PhD) fokozat elnyerése érdekében készült a Pannon Egyetem
Vegyésszmérnöki- és Anyagtudományok Doktori Iskolája keretében

Anyagtudományok és technológiák tudományágban

Írta: Mirankó Mirella

Témavezető: Dr. Feczko Tivadar

Elfogadásra javaslom (igen / nem)

.....
Dr. Feczko Tivadar
(témavezető)

Az értekezést bírálóként elfogadásra javaslom:

Bíráló neve: igen /nem

.....
(bíráló)

Bíráló neve: igen /nem

.....
(bíráló)

A jelölt az értekezés nyilvános vitáján%-ot ért el.

Veszprém,

.....
(a Bíráló Bizottság elnöke)

A doktori (PhD) oklevél minősítése.....

Veszprém,

.....
(az EDHT elnöke)

Kivonat

Poralapú gyógyszerformulák 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 méretű szemcsés termékek előállítását. Az értekezés a nano porlasztva szárítás sokrétű felhasználási lehetőségeit mutatja be nanoszerkezetű gyógyszerhatóanyagot tartalmazó kompozit formulák és nanoszuszpenziók stabil porformuláinak előállítására.

A nanoszerkezetű mikrorészecskékben rögzített vagy nanohordozókhoz kötött hatóanyag bejuttatása jelentősen javíthatja a biohasznosulást a szervezetben a maximális terápiás hatás elérése érdekében. A nano porlasztva szárítási kísérletek során polimer és makrociklus segédanyagokat alkalmazott a szerző metronidazol (MTZ) és levocetirizin-dihidroklorid (LC) hatóanyaggal. Az MTZ az imidazol csoportba tartozó, széleskörű baktériumölő hatással rendelkező hatóanyag. Hidroxipropil-metilcellulóz (HPMC), illetve polivinil-pirrolidon (PVP) polimer hordozó anyag jelenlétében a nano porlasztva szárított MTZ-polimer kompozitok nanostrukturált szilárd diszperziót alkottak a differenciális pásztázó kalorimetriás (DSC), por-röntgen-diffrakciós analízis és transzmissziós elektron mikroszkópos vizsgálatok tanúsága szerint. Másik kísérletsorozatban a protonált MTZ-makrociklus (4-szulfonatokalix[4]arén (SCX4)) komplex poliszacharidláncai és a protonált kitozán szupramolekuláris keresztkötése révén kialakult nanoszuszpenzió HPMC polimerrel végzett nano porlasztva szárításának eredményeként kapott szilárd diszperzióban az MTZ kristályosodása gátolva volt a DSC és röntgendiffrakciós analízis szerint.

Az LC egy második generációs antihisztamin. A nazális por alakú beviteli formához 3 mukoadhezív polimerrel (HPMC, PVP és polivinil-alkohol (PVA)) és 4 makrociklussal (β -ciklodextrin (β -CD), valamint 3 származéka) előállított amorf termékek azonnali oldódást mutattak. Legjobb penetrációs viselkedést a β -CD hordozóval készült porformula mutatott. Szintén LC hatóanyaggal oleogél típusú dermális formulák készültek a nano porlasztva szárított HPMC polimerrel előállított mikrorészecskékből. Az *ex vivo* penetrációs vizsgálatok Raman-mikroszkópos korrelációs térképezéssel igazolták a hatóanyag dúsulását az epidermiszben és a dermisz felső részében. Az *in vivo* krotonolajjal kiváltott fülödéma egérmodelljén végzett vizsgálatok a kereskedelmi forgalomban kapható Fenistil gélhez hasonló gyulladáscsökkentő hatékonyságot mutattak.

Abstract

Nano spray drying is an efficient method to prepare nanostructured composite particles and stable powders from nanosuspensions, which can improve the bioavailability of drugs and hence the therapeutic effect. By nano spray drying metronidazole (MTZ) with hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) or polyvinyl pyrrolidone (PVP) carriers, nanostructured solid dispersions were formulated, which was proved by differential scanning calorimetry, powder X-ray diffraction analysis and transmission electron microscopy. Protonated MTZ-macrocyclic 4-sulfonatocalix[4]arene (SCX4) complex crosslinked with protonated chitosan and nano spray dried with HPMC resulted in solid dispersion with some crystals. Nasal powder formulations of levocetirizine dihydrochloride (LC) with HPMC, PVP, polyvinyl alcohol (PVA) and β -cyclodextrin (β -CD) and its derivatives were prepared by nano spray drying. Nano spray dried LC with HPMC carrier was also mixed into dermal oleogels. *Ex vivo* penetration studies using a Raman microscopic correlation mapping proved the epidermal and the upper dermal enrichment of the drug. *In vivo* tests using LC-loaded oil gels on mouse model of ear edema induced by croton oil showed high anti-inflammatory efficiency.

Auszug

Die Nanosprühtrocknung ist eine effiziente Methode zur Herstellung von nanostrukturierten Kompositpartikeln und stabilen Pulvern aus Nanosuspensionen, die die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln und damit die therapeutische Wirkung verbessern können. Durch Nanosprühtrocknung von Metronidazol (MTZ) mit Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) oder Polyvinylpyrrolidon (PVP)-Trägern wurden nanostrukturierte solide Dispersionen formuliert, was durch Dynamische Differenz-Kalorimetrie, Pulver-Röntgendiffraktometrie und Transmissionselektronenmikroskopie nachgewiesen wurde. Protonierter MTZ-makrocyclischer 4-Sulfonatocalix[4]aren (SCX4) -Komplex, vernetzt mit protoniertem Chitosan und nanosprühgetrocknet mit HPMC, führte zu einer soliden Dispersion mit einigen Kristallen. Nasale Pulverformulierungen von Levocetirizindihydrochlorid (LC) mit HPMC, PVP, Polyvinylalkohol (PVA) und β -Cyclodextrin und seine Derivate wurden durch Nanosprühtrocknung hergestellt. Nanosprühgetrocknete LC mit HPMC-Träger wurde auch in dermale Oleogele gemischt. *Ex-vivo*-Penetrationsstudien unter Verwendung einer Korrelationskartierung mit einem Raman-Bildgebungsmikroskop bewiesen die epidermale und die obere dermale Anreicherung des Arzneimittels. *In-vivo*-Tests mit LC-beladenen Ölgelen am Mausmodell des durch Crotonöl induzierten Ohrödems zeigten eine hohe entzündungshemmende Wirksamkeit.

Tartalomjegyzék

1	Bevezetés	4
1.1	Gyógyszerhatóanyagok formulálási módszerei	4
2	Szárítás	7
2.1	Szárítás általánosan	7
2.2	Porlasztva szárítás	9
2.3	Nano porlasztva szárítás	13
2.4	Porlasztva szárítás és nano porlasztva szárítás összehasonlítása	15
3	Hatóanyagok	16
3.1	Metronidazol (MTZ)	16
3.2	Levocetirizin-dihidroklorid (LC)	17
3.2.1	Nazális alkalmazás	18
3.2.2	Topikális alkalmazás	21
4	Célkitűzés	23
5	Kísérleti rész	25
5.1	Anyagok	25
5.2	Alkalmazott kísérleti és mérési módszerek	25
5.2.1	Szárítási kísérletek	25
5.2.2	Hatóanyag-tartalom és kapszulázási hatékonyság	26
5.2.3	Részecskeméreték és eloszlásuk	28
5.2.4	Termoanalitikai mérések	29
5.2.5	Röntgendiffrakciós mérések	29
5.2.6	Pásztázó elektronmikroszkópia (SEM)	30
5.2.7	Transzmissziós elektronmikroszkópia (TEM)	30
5.2.8	Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópia	30
5.2.9	Viszkozitás mérés	30
5.2.10	Nazális porok <i>in vitro</i> felszabadulási és áteresztőképességi vizsgálata	30
5.2.11	Oleogélek készítése	32
5.2.12	<i>Ex vivo</i> Raman-mikroszkópos vizsgálatok	33
5.2.13	Kísérleti állatok	34
5.2.14	<i>In vivo</i> vizsgálatok	34
6	Eredmények	35
6.1	Oldat porlasztva szárításának hatása	35
6.1.1	Oldatból szárított MTZ tartalmú minták hatóanyag-tartalma, kapszulázási hatékonysága és szemcsemérete	35
6.1.2	Oldatból szárított MTZ tartalmú minták termoanalitikai és szerkezeti vizsgálatai	42
6.1.3	Összefoglalás	55
6.2	A nanoszuszpenzió porlasztva szárításának hatása	57

6.2.1	Összefoglalás	64
6.3	Levocetirizin-dihidroklorid nazális alkalmazásra	65
6.3.1	Összefoglalás	72
6.4	Levocetirizin-dihidroklorid dermális felhasználásra.....	74
6.4.1	Összefoglalás	81
	Tézispontok.....	82
	Thesis	84
	Publikációk	86
	Hivatkozások	88
	Köszönetnyilvánítás.....	105

Rövidítésjegyzék

Ab	Törésmutató képzetes komponense
β -CD	Béta-ciklodextrin
DSC	Differenciális pásztázó kalorimetria
HP β CD	Hidroxipropil-béta-ciklodextrin
HPMC	Hidroxipropil-metilcellulóz
LC	Levocetirizin-dihidroklorid
MTZ	Metronidazol
NMRI	Tengerészeti Orvosi Kutatóintézet
PBS	Foszfát-puffer izotóniás sóoldat
PVA	Polivinil-alkohol
PVP	Polivinil-pirrolidon
RAMEB	Véletlenszerűen metilezett béta-ciklodextrin
RI	Törésmutató
SBECD	Szulfobutil-éter-béta-ciklodextrin nátriumsó
SCX4	4-szulfonatokalix[4]arén
SEM	Pásztázó elektronmikroszkópia
SNES	Szimulált nazális elektrolit oldat
TEM	Transzmissziós elektronmikroszkópia

1 Bevezetés

A gyógyszerkészítményekkel szemben támasztott követelmények egyre szigorúbbak. A hagyományosan alkalmazott, makroméretű hatóanyag szemcséket tartalmazó készítmények nem minden esetben felelnek meg a követelményeknek. Ezen okból kifolyólag terjedtek el napjainkban a mikro-, és nanoméretű gyógyszerleadó rendszerek, melyek méretükben, szerkezetükben, hatóanyag-leadási módjukban is eltérnek a makroméretű gyógyszerektől. Ezek a gyógyszerhordozó rendszerek a hatóanyagot több, egyedileg szabályozott részecskeként tartalmazzák és a kívánt kioldódási profilt biztosíthatják, melyet segédanyagok, például kapszulázó anyagok használatával lehet elérni. A hatóanyagot a kapszulázó anyag körbeveheti mag-héj szerkezetet alkotva, illetve mátrixként elosztatva magába is foglalhatja. Ezekkel a mikro-, és nanoméretű szemcséket tartalmazó készítményekkel szelektív szöveti célzás érhető el más szövetek károsítása nélkül, valamint a jobb terápiás hasznosulásuk miatt kisebb mennyiségű hatóanyag is elegendő, melyből kifolyólag csökkenthetők a kellemetlen mellékhatások is. A szemcsék méretcsökkenése miatt bekövetkező fajlagos felület növekedés pedig növelheti a rosszul oldódó hatóanyagok oldódási sebességét [1].

A szabályozott hatóanyag-leadás megoldási módszerei sokat fejlődtek az évek alatt. Az első, nyújtott kioldódású készítményt 1952-ben vezették be. Az első generációs (1950-1980) gyógyszer szállító rendszerek fejlesztése az orális és transzdermális nyújtott kioldódású rendszerek és a szabályozott hatóanyag-leadási mechanizmusok létrehozására irányult. A második generációs (1980-2010) készítmények önszabályozó gyógyszeradagoló rendszerek. Ezen készítmények fejlesztésében jelentős szerepet kapott a nanorészecskék formulálásának tanulmányozása. A gyógyszerleadó rendszerek harmadik generációját jelentik az intelligens gyógyszer szállító rendszerek. Ezek biztosítják a hatóanyag célzott bejuttatását és fenntartják a koncentrációját a kívánt dózisban a szervezetben, és elkerülik az ismételt dózisok szükségességét [2].

1.1 Gyógyszerhatóanyagok formulálási módszerei

Mikro-, illetve nanorészecskék - melyek a késztermékek fontos hatóanyag hordozó komponensei - az úgynevezett top-down és bottom-up módszerekkel állíthatók elő. A „top-down” megközelítés a makroszkópikus méretű anyagok méretcsökkentését foglalja magában, melyből a szükséges nanostruktúrákat létrehozzák. A „bottom-up” megközelítés

az egyes atomok és molekulák nagyobb nanostruktúrákba való felépítését jelenti. Ebben az esetben túltelítést hoznak létre hűtéssel, antiszolvens adagolásával (precipitáció), reaktív kristályosítással vagy elpárologtatással. Ezek a folyamatok a módszertől függően folytonos közegben, illetve emulzióban is történhetnek. A keletkező nanorészecskék lehetnek kristályosak vagy amorfak, a folyamat körülményeitől függően. Még ha a részecskék kristályosak is, a kristálynövekedés sebességét szabályozni kell a részecskeméret korlátozása érdekében.

A bottom-up módszerek egyik jellemző eljárása a precipitáció. A folyamat során az oldhatóság csökkentése kicsapószer adagolással jön létre. Precipitáció során a nanoméretű részecskék előállíthatók a reaktánsok gyors mikrokeverésével, így fokozva a gócképződést, közben gátolva a részecskenyövekedést. Mind a gócképződés, mind a részecskenyövekedés a túltelítettség mértékétől függ. A kristályosításban két jellemző időparaméter van: az indukciós idő és a mikrokeverési idő. Az indukciós idő, amely az állandósult állapotú gócképződési sebességet (általában μs -tól ms -ig) jellemzi, illetve a mikrokeverési idő, amely az egyenletes molekuláris keveredés eléréséhez szükséges idő. Ha a mikrokeverési idő kisebb az indukciós időnél, akkor a gócképződés sebessége térben közel egyenletes lesz, és a részecskeméret-eloszlás egyenletes szinten szabályozható [3] [4] [5].

A nanoprecipitációs folyamatok nanoszuszpenziókat eredményeznek. Nanoszuszpenziók stabilizálása lehetséges ionos vagy sztérikus stabilizálással, polimerek vagy felületaktív anyagok adagolásával. Nanoszuszpenziók stabilizálhatók továbbá szilárd porformula kialakításával. Ilyen folyamatok a porlasztva szárítás, fagyasztva szárítás, granulálás vagy pelletizálás. Ezekben a folyamatokban nagyon fontos a keletkező termékben a hatóanyag nanoformulájának a megőrzése.

A porlasztva szárítás elpárologtatáson alapuló módszer. A hatóanyag nanoszemcsés formájának előállítása csak speciális cseppképzési eljárások alkalmazásával kivitelezhető. Ilyen technológiát alkalmaz a Büchi Labortechnik AG által forgalmazott Büchi B-90 nano porlasztva szárító. A hatóanyag hordozó nélküli nanoszemcsés formulájának előállítása mellett nagy jelentősége van az úgynevezett mikrokapszulázási eljárásoknak. Mikrokapszulázás során szilárd, folyékony vagy gáz halmazállapotú anyagokat alakítanak mikroszemcsékké (1-1000 μm) valamilyen segédanyag alkalmazásával, mely mag-héj vagy mátrixos szerkezetet alkotva védi a kapszulázandó anyagot mind fizikai, mind kémiai

értelemben. Oldószer elpárologtatást alkalmazó mikrokapszulázás megvalósítható emulziós módszerekkel és porlasztva szárítással.

Az emulziós diffúziós módszer során egyszerű emulziós és összetett emulziós rendszerek állíthatók elő. Az egyszerű emulziós kapszulázási módszert olajban oldódó (hidrofób) anyagok formulálására alkalmazzák [6], míg az összetett emulziót hidrofíl anyagok kapszulázására [7] [8]. Az emulziós diffúziós módszer egyik kulcsfontosságú része a szerves fázis (olajos fázis) kiválasztása, amelynek a vizes fázissal részlegesen elegyedőnek kell lennie. A gyártás legfontosabb lépése az oldószerdiffúzió, amelyben a szerves fázis a külső vizes fázisba diffundál, és a kialakult részecskék megszilárdulnak. A felületaktív anyagok kiválasztása a külső vizes fázisban szintén döntő jelentőségű a sikeres gyártás szempontjából. A különböző felületaktív anyagok különböző méretű részecskéket eredményezhetnek [9]. A felületaktív anyagok alacsony koncentrációja általában nagy polidiszperzitást és részecskeaggregációt eredményez [10]. Ha azonban túlzott mennyiségű felületaktív anyagot használnak, a hatóanyag-tartalom csökkenni fog, mivel a felületaktív anyag megnövelheti a hatóanyag oldhatóságát a vizes fázisban, így kevesebb hatóanyag marad a hordozót tartalmazó, kicsapódó szerves fázisban. Ezért a felületaktív anyag megfelelő koncentrációja a sikeres előállítás kulcsa.

Az emulziós elpárologtatás módszerét régóta alkalmazzák nanorészecskék előállítására [8] [11]. A módszer olaj a vízben emulzió esetén a polimer és hatóanyag szerves oldatának vizes fázisba történő emulgeálásán, majd a szerves oldószer elpárologtatásán alapul. Az anyagokat először megfelelő oldószerben oldják. A szerves fázist a folytonos fázisba (vizes fázisba) öntik, amelyben felületaktív anyag van az emulzió stabilitásának biztosítása érdekében [12]. Az emulgeálást nagy nyíróerővel hajtják végre, így csökkentve az emulziócseppek méretét. Ez a folyamat nagymértékben meghatározza a végső részecskeméretet. Az emulzió kialakulása után a rendszerből elpárolog a szerves oldószer, ami polimer kicsapódásához és megfelelő körülmények között nanorészecskék képződéséhez vezet [11].

Az oldószer szabályozott elpárologtatásán alapul a porlasztva szárítás is, melyet a 2.2 fejezetben részletezek.

2 Szárítás

2.1 Szárítás általánosan

A szárítás művelete a szilárd, félszilárd vagy folyékony alapanyagot szilárd terméké alakítja a folyadék gőzfázisú elpárologtatásával, többnyire hő alkalmazásával. A fázisváltás és a szilárd fázis előállítása végtermékként a szárítási folyamat alapvető lépései. A szárítás elengedhetetlen művelet a vegyiparban, a mezőgazdaságban, a biotechnológiában, az élelmiszer-, a polimer-, a kerámia-, a gyógyszer-, a fafeldolgozó-, cellulóz- és papíriparban, és az ásványfeldolgozásban.

Különböző alapanyagok szárítására a következő okok közül egy vagy több miatt van szükség: könnyen kezelhető, szabadon folyó szilárd anyagok szükségessége, tartósítás és tárolás, a szállítási költségek csökkentése, a kívánt termékminőség elérése stb.

A szárítás egy összetett művelet, amely például fizikai vagy kémiai átalakulást foglal magában, amelyek viszont a termék minőségében is változásokat okozhatnak. Az esetlegesen előforduló fizikai változások a következők: zsugorodás, puffadás, kristályosodás, üvegesedés. Egyes esetekben kívánatos vagy nemkívánatos kémiai vagy biokémiai reakciók léphetnek fel, amelyek a szilárd termék színének, állagának, szagának vagy funkcionális és egyéb tulajdonságainak megváltozásához vezetnek. A szárítás a folyadék elpárologtatásával történik a nedves alapanyag hőkezelésével. A hőt konvekcióval (közvetlen szárítók), vezetéssel (kontakt vagy közvetett szárítók), sugárzással vagy a nedves anyag mikrohullámú vagy rádiófrekvenciás elektromágneses térbe helyezésével lehet biztosítani [13].

- A konvektív szárítás során a folyamat teljes energiaigényét a szárítóközeg hőtartalma adja, mely konvekció útján jut el a szárítandó anyag felületére. A szárító közeg az anyaggal való hőközlés mellett elszállítja a párolgás során keletkezett gőzöket. Minél kisebb a szárítóközeg relatív víz-, illetve egyéb oldószer-gőz tartalma, annál hatékonyabb a szárítási folyamat.
- A kontakt szárítás esetében az anyag a szárításhoz szükséges hőt a vele érintkező fűtött felülettől kapja. A fűtött oldalon felvett hő vezetéssel terjed az anyagon keresztül az anyag felülete felé, ahonnan az oldószer gőz formájában távozni tud. A keletkező gőzt levegő, vagy valamilyen egyéb közeg szállítja el az anyag felületéről.

- Radiációs szárítás, mikor a hő valamilyen sugárzással, például infravörös sugárzással adódik át az anyagnak.
- Dielektromos szárításnak nevezzük azt a folyamatot, amikor nagyfrekvenciájú elektromos áram erőterében melegítjük fel az anyagot. Ekkor az elektromos tér iránya folyamatosan változik. Mivel a vízmolekulák bipolárisak, így követik az elektromos tér irányát, közben súrlódnak a környező molekulákkal. A folyamat során a szárítandó anyag belülről kifelé melegszik fel.
- A szublimációs szárítást hőérzékeny anyagok esetében alkalmazzák. A szárítandó anyagban lévő vizet megfagyasztják, majd pedig alacsony nyomás hatására a vizet szublimációval eltávolítják [14].

Az ipari szárítók több mint 85 százaléka konvektív típusú, szárítóközegként forró levegőt vagy közvetlen égési gázokat használnak. Az alkalmazások több mint 99 százaléka víz eltávolításával jár. A mikrohullámú és rádiófrekvenciás szárítás kivételével minden üzemmód hő szolgáltat a szárító tárgy határain, így a hőnek elsősorban vezetés útján kell a szilárd testbe diffundálnia. A folyadéknak az anyag felületéig kell eljutnia, mielőtt a vívgáz (vagy vákuum) elszállítja. A nedvesség szilárd anyagon belüli transzportja a következő tömegátadási mechanizmusok közül egy vagy több révén történhet:

- folyadék diffúzió, ha a nedves szilárd anyag hőmérséklete a folyadék forráspontja alatt van,
- gőz diffúzió, ha a folyadék az anyagon belül elpárolog,
- Knudsen diffúzió, ha a szárítás nagyon alacsony hőmérsékleten és nyomáson történik, pl. fagyasztva szárítás,
- hidrosztatikus nyomáskülönbségek, amikor a belső párolgási sebesség meghaladja a szilárd anyagon keresztül a környezetbe történő gőzszállítás sebességét,
- vagy a fenti mechanizmusok kombinációi.

Mivel a száradó szilárd anyag fizikai szerkezete a szárítás során megváltozhat, a nedvességátadás mechanizmusai is változhatnak a szárítás előrehaladtával [13].

A nedvesség párolgása a felületről az anyaggal való hőközlés során több tényezőtől is függ, úgymint a külső hőmérséklet, a levegő páratartalma és áramlása, a szabad felület és a nyomás. A nedvesség szilárd anyagon belüli mozgása a szilárd anyag fizikai természetétől, a hőmérséklettől és nedvességtartalmától függ. Egy szárítási műveletben ezen folyamatok bármelyike lehet a szárítási sebességet szabályozó korlátozó tényező, bár a nedvesség

felületről való párolgása és a szilárd anyagon belüli mozgása egyszerre megy végbe a szárítási ciklus során [15].

2.2 Porlasztva szárítás

A porlasztva szárítás egy egyszerű és gyors technológia, mely esetében a termékek könnyen reprodukálhatóak [16]. Ezen technológia lehetővé teszi a különböző hőérzékeny anyagok kíméletes szárítását, ezért is terjedt el mind az élelmiszeripar, mind a gyógyszeripar területén. Utóbbi területen használt egyéb szárítási eljárásokhoz képest a porlasztva szárítás egy folyamatos technológia, mely segítségével oldatok, szuszpenziók és emulziók egyaránt száríthatók [17]. A porlasztva szárítási folyamat első lépése a szárítógáz előmelegítése, majd a szárítandó közeg beporlasztása történik cseppeket generálva. Ezt követően a szárítógáz hatására száraz port képezve megszáradnak a cseppek. A folyamat végén következik a részecskegyűjtés.

Ellentétben más szárítási módszerekkel, mint például a fagyasztva szárítás, a porlasztva szárítás egylépéses folyamat, amely nem igényel fagyasztást vagy nagy vákuumot, ezért kevesebb energiát fogyaszt [18]. Valójában ez a hatékony technológiai eszköz az évek során számtalan előnyt mutatott a hagyományos formulációs módszerekkel szemben.

A gyógyszeriparban történő porlasztva szárítás előnyeit hosszasan lehetne sorolni. A szárítási paraméterek megfelelő beállításával befolyásolni lehet a részecskék méretét, alakját, valamint a hatóanyag kristályos/amorf jellegére is van ráhatásunk, továbbá a hatóanyag szabályozott leadását is befolyásolhatjuk. Lényeges továbbá, hogy ez egy gyors folyamat (rövid tartózkodási idő), melyet könnyedén lehet méret növelni is. A szárítás során a termék hőmérséklete megegyezik a kilépő gáz hőmérsékletével, ezért hőre érzékeny anyagok szárítására egyaránt alkalmas. A szárítás során segédanyagokat alkalmazva magas kapszulázási hatékonyságot lehet elérni és az alacsony víztartalom miatt a termékek hosszútávú tárolása is lehetővé válik [17] [19] [20]. Emellett további előnyökkel is jár ezen technológia, mint például, hogy alkalmazástól függően különböző szárító kialakítások lehetségesek és a porlasztva szárítással kapott porok jobb folyási tulajdonságokkal rendelkeznek, mint a hagyományos eljárásokkal készült porok.

A számos előny ellenére a porlasztva szárítás bizonyos kihívásokat is jelent. Például, a hozam függhet a szárítandó minta mennyiségétől, mivel a szárító belső felületére szemcsék tapadhatnak ki, illetve a ciklonok a 2 µm-nél kisebb szemcséket nem tudják leválasztani.

Nagyobb mintamennyiség esetében a kitapadt szemcsemennyiség arányaiban kevesebb, ezen felül a hozam növelhető szűrőrendszerekkel (pl. zsákszűrő). Mindemellett a berendezés nagy helyigényű, költséges, valamint rendszeres tisztítást és karbantartást igényel. Nem megfelelő szigetelés mellett a termikus hatásfoka alacsony.

A szabályozott morfológiájú részecskék porlasztva szárítással történő előállítását a Peclet-számmal jellemezhetjük. A Peclet-szám egy dimenzió nélküli érték, amely az oldott anyagok diffúziós mozgásának (csepp folyadéktartalmának párolgása következtében) a visszahúzódó cseppfelület sugárirányú sebességéhez viszonyított arányát jelzi [21], segítve a részecskék száradás utáni morfológiájának megértését.

Vehring és munkatársai [22] kimutatták, hogy míg az alacsony Peclet-szám (<1) azt jelzi, hogy a cseppfelület mérsékelt sebességgel zsugorodik össze, így a szilárd részecskéknek van elég idejük az átrendeződéshez, ez korlátozza az üres teret, és sűrűbb/tömörebb szemcsék keletkezéséhez vezet. Ezzel szemben a nagy Peclet-szám (>1) azt jelzi, hogy a felületi túltelítődés gyors a párolgás előrehaladtával az oldott molekulák diffúziós mozgásához képest. Ez felszíni héjképződést okoz, amely megfelelő vastagság esetén meg tudja őrizni a részecske alakját. A maradék oldószer átdiffundál a héjon vagy elpárolog a héj nyílásain. Végző soron ez üreges részecskék képződéséhez vezethet, amelyek a héj vastagságától és mechanikai tulajdonságaitól függően összeeshetnek vagy ráncosodhatnak. A Peclet-szám az oldott anyagok és oldószerek anyagi tulajdonságaitól, valamint a párolgási sebességet befolyásoló folyamat tényezőktől függően változik. Ez a szám nem állandó a szárítási folyamat során, mivel a diffúziós együttható és a párolgási sebesség sem állandó, különösen akkor, ha két vagy több oldószer vesz részt, vagy ha az oldott anyagok fázisátalakulása (pl. kristályosodás) megy végbe. Így a folyamat és a formulálási tényezők megfelelő alakítása lehetővé teszi a kívánt részecsketulajdonságok elérését [21].

A különböző szárító kialakítások, valamint a különféle porlasztó típusok lehetővé teszik a célnak megfelelő eszköz megépítését. A megfelelő porlasztva szárító kiválasztásánál figyelembe kell venni a szárított termék tulajdonságait, mint a szemcseméret és nedvességtartalom, a cseppképzés módját, a kiindulási anyag nedvességtartalmát, az alkalmazandó hőmérsékleti profilt, valamint a termék gyűjtésének módját. Három fő típust szokás megkülönböztetni: egyenáramú, ellenáramú, illetve kevert áramú porlasztva szárítók.

Egyenáramú szárító esetében a folyadék és a szárító közeg a készülék tetején lép be és ugyanabban az irányban halad át rajta. Jelentős előnye ennek a típusnak, hogy magas

hőmérsékleten lehet bevezetni a szárító gázt anélkül, hogy a termék túlhevülne. A száraz por hőmérséklete gyakorlatilag megegyezik a kilépő gázáram hőmérsékletével. A fentről lefelé történő áramlás előnye, hogy az anyag nem kerül a kamra falára, így nem hevül túl, nem károsodik. Vízszintes áramlás esetében a gázáram sebességét a legnagyobb csepp mérete alapján határozzuk meg. A termék fő tömege ez esetben is leülepedik a kamrában, melyet általában csigával szállítanak el. A gázzal távozó port pedig ciklonnal, vagy egyéb porleválasztó művelettel lehet összegyűjteni. Szintén egyenáramú szárítás, ha a gázt és a szárítandó közeget lentről felfelé vezetjük. A levegő a beporlasztott folyadékot megszáritja, majd a készülék tetején magával viszi a szemcséket. A gázáram meghatározásánál a levegő sebességnek meg kell haladnia a legnagyobb szemcse lebegési sebességét, így egyenletesebb szárítást érhetünk el, mivel a nagyobb szemcsék tartózkodási ideje nagyobb, míg a kisebb szemcsék rövidebb idő alatt megszáradnak és elhagyják a készüléket.

Ellenáramú szárítónál a gáz alul lép be és felül távozik, míg az oldatot a készülék tetején porlasztják be és a termék a készülék alján gyűlik össze. Ez esetben hosszabb a tartózkodási idő, mint az egyenáramú szárítóknál. A belépő levegő hőmérsékletét nem lehet úgy növelni, mint az egyenáramú szárítók esetében, mivel ez találkozik először a már száraz porral. Valamint a szemcseméret eloszlás tekintetében sem a legmegfelelőbb megoldás, mivel az ellenáramú gáz magával ragadja a kis szemcséket, melyek felfelé haladva a beporlasztott cseppekre tapadhatnak, így eredményezve nagyobb szemcseméretet. Annak is nagyobb a valószínűsége, hogy a szemcsék a szárítókamra falához csapódnak, mielőtt megszáradnának. Így csak speciális esetekben alkalmazzák ezt a kialakítást, például, ha egyszerre valósítják meg a szárítást és pörkölést.

Kevert áramú szárítók esetében a gáz és az oldat a készülék tetején lép be, és a gáz, hasonlóan a ciklonok esetéhez, itt is tangenciálisan halad kívülről befelé, míg a beporlasztott folyadék cseppek középről áramlanak kifelé. A gáz csigavonalban halad lefelé, majd középen felfelé távozik, miközben a finom szemcséket magával viszi. Ezeket később még le kell választani, ám a szemcsék zöme ez esetben is a kamra alján gyűlik össze. A száraz és nedves szemcsék találkozása ennél a készülék kialakításnál is valószínű. Ennek ellenére elterjedtek, mivel a távozó gázok hőmérséklete alacsony, relatív nedvességtartalmuk azonban magas.

A megfelelő kialakítás kiválasztásánál fontos szempont, hogy a szárító gáz egyenletes eloszlású legyen a kamra keresztmetszete mentén, valamint a megfelelő oldat porlasztási módszer megválasztását is egyeztetni kell a kialakítással [14] [23].

A folyadék cseppekké porlasztása növeli a szárítandó folyadék fajlagos felületét, így optimalizálva a hő- és tömegátadást a felmelegített szárítógáz és a szárítandó anyag között. A cseppekké történő porlasztási folyamat nyomással, centrifugális, elektrosztatikus vagy ultrahangos energiával, speciális eszközök, úgynevezett porlasztók segítségével valósítható meg [24] [25]. Különböző porlasztók léteznek, amelyeket a kívánt termékjellemzők (alak, szerkezet és méret), valamint a betáplált oldat jellegétől függően használnak. A porlasztó típusokat Turba öt fő csoportba sorolja [26].

Az első típus a folyadéknomásos porlasztók. Ebben az esetben a folyadék cseppekre történő bontásához szükséges energiát a nyomásból, illetve az abból származó kinetikus energiából nyerik.

A második típust a pneumatikus porlasztók adják. Ezen porlasztás során a folyadékot valamilyen összenyomható gáz vagy gőz segítségével bontják cseppekre. A nagy gázsebesség következtében a folyadék felületén fellépő nagy súrlódási erők miatt porlasztás megy végbe. Ez a porlasztó típus rendkívül alkalmas finom cseppek előállítására, valamint további előnye, hogy a porlasztandó folyadék és a gáz (általában levegő) áramlási sebessége egymástól függetlenül szabályozható.

A harmadik típus a mechanikus porlasztók, melyek a cseppképzést valamilyen forgó szerkezet segítségével valósítják meg. A legelterjedtebb képviselője ennek a típusnak a forgótárcsás porlasztó. Ez esetben a tárcsát felgyorsítják, aminek hatására a folyadék elvékonyodik, majd a tárcsa széléhez érkeve cseppek formájában leszakad.

A negyedik csoport a hanghullámos vagy ultrahangos porlasztók, melyek egy rezgő felületen elterülő folyadékot ultrahangosan rezgetetik a folyadék felületére merőlegesen, így kapilláris hullámok keletkeznek. Ezek magassága addig nő, míg a hullámcsúcsok le nem szakadnak. Ennek a csoportnak is vannak altípusai, ezekből a piezoelektromos ultrahangos porlasztót a későbbiekben még részletezem (2.3 fejezetben).

Az ötödik csoportot az elektromechanikus porlasztók teszik ki. A folyadék egy vibráltatott lapra áramlik, melyet egy nagyfrekvenciájú árammal gerjesztett elektromágnes működtet. A vibrálás hatására közepesen finom cseppek keletkeznek [14] [26].

2.3 Nano porlasztva szárítás

A munkám során különböző, hatóanyag tartalmú porokat nano porlasztva szárítási eljárással állítottam elő. A készüléket az 1. ábra mutatja be.



1. ábra: Az alkalmazott nano porlasztva szárító (Büchi B-90)

A Büchi B-90 nano porlasztva szárítójának (Büchi Labortechnik AG, Svájc) működését főként Arpagaus és munkatársai [17] [27] [28] mutatták be a cikkeikben részletesen. Nano porlasztva szárítás során a cseppgenerálás vibrációs membrán technológián alapul, piezoelektromosságot alkalmazva. A jelenség azon alapszik, hogy bizonyos anyagok, mint a kvarc, vagy turmalin, nyomás hatására elektromos töltésszétválasztást, azaz polarizációt eredményeznek, így elektromos töltés jön létre a felületükön. Ezek az anyagok mechanikus rezgésbe hozhatók váltakozó feszültség hatására. A természetes rezgési frekvenciájuk az ultrahang tartományába esik [14]. A piezoelektromos aktuátor rezegteti a porlasztót. A porlasztóhoz tartozik egy kis cserélhető szórófej, amely egy vékony perforált fémlemez, mely apró lézerrel fűrt lyukakat (4; 5,5 vagy 7 μm) tartalmaz. A piezoelektromos vibráció a porlasztó fémlemez (membrán) gyors fel-le mozgását eredményezi, így milliónyi, néhány mikrométer méretű cseppet lövell ki a nyílásokon keresztül a szárítókamrába [17] [27] [29]. A cseppek mérete függ a membrán perforációinak méretétől, a betáplálás mértékétől,

valamint a szárítandó közeg tulajdonságaitól, melyeket majd a későbbiekben részletezek. A porlasztandó közeg és az előmelegített szárítógáz, mely 120°C-ig melegíthető, egyenáramban lép be a készülék tetején. A már megszáradt por a nagyfeszültségű (17 kV) töltőelektrod hatására elektrosztatikusan feltöltődik, majd a gyűjtőelektrodára kitapad. Ezzel a gyűjtési folyamattal a nanométeres tartományba eső részecskék gyűjtése is megvalósul, ezt egy ciklonnal nem lehetne megfelelően kivitelezni. A készülék falára minimális mennyiségű anyag kerül ezen gyűjtési mód miatt, így is növelve a hozamot [28] [30]. A terméket egy gumispatula segítségével lehet eltávolítani az elektrod felületéről.

Vizes közeg használata esetén az alkalmazott szárítógáz a levegő, melyet a készülékből való kilépés után elvezetünk. Szerves közeg szárításához szükség van egy kiegészítő berendezésre, mely az inert szárítógázból kondenzálja a szerves oldószer gőzöket, majd újramelegítés után a szárító közeg visszavezethető a szárítóba. Mivel a szerves oldószer elpárologtatásához kevesebb idő szükséges, így csökkenteni lehet a porlasztva szárító magasságát a vizes közegű szárításhoz használt magas készülék kivitelhez képest [31].

A nano porlasztva szárító fő műveleti paraméterei a belépő gáz hőmérséklete és áramlási sebessége, a porlasztómembrán perforációinak mérete és az adagolási sebesség. Formulálási változóként az anyagok fő tulajdonságai az oldószer minősége, az anyag és a segédanyagok típusa, az oldatok koncentrációja és összetétele (a viszkozitáson és felületi feszültségen keresztül), továbbá a hatóanyag és a segédanyagok oldhatósága. A részecskeméret, a morfológia, a nedvességtartalom, a szilárd halmazállapot (kristályos és amorf fázis), a kapszulázási hatékonyság és a hozam ezekkel a folyamatparaméterekkel szabályozható. A szárított termékek szerkezete és ezáltal stabilitása és biológiai aktivitása a technológiai feltételek és a formulálási változók (oldattulajdonságok) változtatásával befolyásolható.

Különböző típusú szilárd diszperziókhoz juthatunk, ha a porlasztva szárítást polimerekkel, mint segédanyagokkal végezzük. Több osztályozási rendszert vezettek be a szilárd diszperziók különböző jellemzői alapján [32] [33]. Meng és munkatársai a szilárd diszperziókat a hatóanyag és a segédanyagok fizikai állapota és molekuláris elrendeződése alapján osztályozták, hat csoportot hozva létre. A hordozó lehet kristályos, illetve amorf állapotban. A hatóanyag diszpergált, kristályos és amorf állapota mellett is lehet a hordozó kristályos vagy amorf, így alkotva meg a hat csoportot. Az amorf forma hatékonyabb az oldhatóság fokozása tekintetében, de a kristályos forma jobb kémiai és fizikai stabilitással rendelkezik [34].

2.4 Porlasztva szárítás és nano porlasztva szárítás összehasonlítása

Összehasonlítva a hagyományos és a nano porlasztva szárító főbb tulajdonságait, néhány jellemző különösen fontos a korai fejlesztési fázisban lévő drága gyógyszerkészítmények esetében. A teljes hozam laboratóriumi méretben egy hagyományos porlasztva szárítóban jellemzően 50-70%, mely függ a részecskeleválasztás hatékonyságától, valamint a porlasztásnál a terméklerakódástól a kamra felületére. Ennek ellenére saját tapasztalataim alapján egy nagylaboratóriumi porlasztva szárító esetében (mely már jelentősen hasonlít a nagyipari készülékekhez) könnyedén elérhető akár 98-99%-os hozam is. Ugyanakkor legalább 30 ml oldat/szuszpenzió szükséges a megvalósíthatósági tanulmány elkészítéséhez próbaként. A tanulmányhoz tartozó kísérletek számát nagyban befolyásolják a szárítandó anyag jellemzői, a készüléket kezelő tapasztalatai, valamint a készülék műveleti paramétereinek korlátai. A termék szemcsemérete ultrahangos porlasztóval 10 és 60 μm között van [35]. Elektrosztatikus porlasztás esetében szűk eloszlású, kis méretű cseppeket generálhatunk, ahol a részecskeméret három fő tényező függvénye: elektromos térerősség, folyadék áramlási sebessége, valamint a folyadék tulajdonságai (beleértve elektromos tulajdonságait is) [36]. Zhao és munkatársai [37] szerves oldószerben oldott polimert porlasztottak elektrosztatikusan, melynek eredményeként a legnagyobb szemcseméretük 36 μm -nek adódott. Az egyik fő oka a nano porlasztva szárító kifejlesztésének a szemcseméret csökkentésének igénye. A nano porlasztva szárítás esetében a cseppek szűk méreteloszlásúak, szubmikron vagy jellemzően 10 μm alatti részecskék keletkeznek. Ezeket egy elektrosztatikus kollektor gyűjti össze az elektróda felületén, amelyről a finom por terméket gumi spatulával eltávolíthatjuk. Szemben az elterjedt ciklontechnológiával, amelyben a 2 μm -nél kisebb részecskék jellemzően nem választhatók le, hanem az apró szemcsékből álló agglomerátumok leválasztása lehetséges [38]. A nano porlasztva szárítás lehetővé teszi a 300 nm-től a szubmikron- és mikroméretű részecskék előállítását kis mennyiségű mintából (2 ml folyadékból) akár 90%-os hozammal.

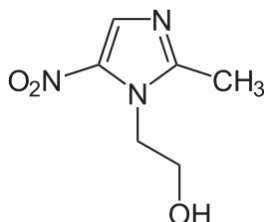
További különbség, hogy a nano porlasztva szárító maximális belépő hőmérséklete 120°C, addig egy hagyományos porlasztva szárító 1200°C-kal is képes üzemelni. Lényeges szempont továbbá, hogy a porlasztva szárítók nagy volumenű gyártásra is képesek a nano porlasztva szárítókhoz képest. A nano porlasztva szárító üzemi méretben még nem áll rendelkezésre, elsősorban alapkutatói feladatok végzését teszi lehetővé.

3 Hatóanyagok

3.1 Metronidazol (MTZ)

A porlasztva szárítási kísérleteim egyik hatóanyaga a metronidazol 2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etanol volt, mint modell hatóanyag. Az MTZ az imidazol csoportba tartozó, széleskörű baktériumölő hatással rendelkező hatóanyag [39]. Használják többek között akne rosacea, anaerob fertőzések, parazita fertőzések és Crohn-betegség kezelésére.

A metronidazol egy halványsárga színű, szagtalan, kristályos por, vízben 20°C-on 1 (m/v)% oldódik [40]. Jelenleg az MTZ tablettá, infúzió és kúp adagolási formákban kapható [41]. Képletét a 2. ábra szemlélteti.



2. ábra: Az MTZ képlete

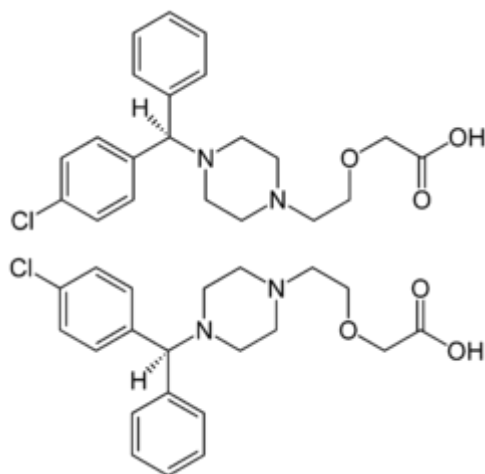
Hagyományos porlasztva szárítási eljárást alkalmaztak az MTZ-tartalmú gyógyszerek előállítására különböző alkalmazási módokhoz: orális [42] [43] [44] [45] [46] [47] [48], inhalációs [49], periodontális [50], rektális [51], valamint porlasztva fagyasztást tablettá előállításához [52]. Segédanyagként különböző természetes poliszacharidokat használtak, mint például alginát [42] [49], kitozán [43] [50], arabinoxilán [44], pektin [51] és hialuronsav [46]. Mikrokapszulákat készítettek továbbá zselatin [42], hidroxipropilmetilcellulóz (HPMC) [43] [52], SiO₂ [45] és ciklodextrint tartalmazó liposzómák [48] segítségével.

Az MTZ stabil kristályos formában létezik [53], polimorfjáról nem számoltak be a metronidazol esetében [54]. Egyes szerzők azonban porlasztva szárítással kapott részlegesen amorf termékekről írtak. Nohemann és munkatársai [43] MTZ-tartalmú mikrorészecskéket állítottak elő vizes diszperzióban lévő kitozán/HPMC/nátrium-hidrogén-karbonát felhasználásával MSD 1.0 modellű mini porlasztva szárítóval (LMLabmaq, Brazília). A részecskeméret (a pásztázó elektronmikroszkópos felvételek alapján) 1-10 µm között volt, a kapszulázási határfok (mely megadja a szemcsék által tartalmazott, és a kiindulási oldatba bevitt hatóanyag hányadosát százalékosan) 26-43% az oldatok összetételétől függően. A

szerzők szerint számos oka van az alacsony kapszulázási hatékonyságnak: a porlasztva szárítási folyamat időtartama; a minta alacsony viszkozitása, ami megkönnyíti a cseppek belső keringését, összeolvadást okozva, és nagyobb cseppeket eredményezve. Továbbá a belső keringés akadályozza a héj kialakulását a szárítási folyamat során, csökkentve a hatóanyag mikrorészecskékbe való beépülését, így okozva kisebb kapszulázási hatékonyságot. Véleményem szerint a megfelelő szárítási paraméterek megválasztásával javítható lett volna ez az érték. A röntgendiffrakciós analízis szerint a mikrorészecskék félig amorf állapotban voltak, de az MTZ kristályos fázist mutatott. Oh és munkatársai [52] MTZ-t mikrokapszuláztak polietilén-glikol 3350-ben, adalékanyagként HPMC K15M-et használva a Mobile Minor™ 2000 (GEA Niro, Dánia) készülékben végzett porlasztva fagyasztási kísérletben. A szerzők megvizsgálták a HPMC hatását az MTZ kristályosságára és más formulációs adalékokkal együtt a hatóanyag-felszabadulásra. Megállapították, hogy a polietilén-glikollal történő porlasztva fagyasztás csökkentette az MTZ kristályosságát, a HPMC hozzáadása pedig tovább erősítette ezt a hatást. Továbbá az MTZ a mikroszemcsékben különböző szilárd halmazállapotban létezett (kristályos és amorf), valamint a minták összetételétől függően molekuláris diszperzió formájában, ám a kísérleteikben az MTZ-tartalom 10% alatt volt.

3.2 Levocetirizin-dihidroklorid (LC)

A cetirizin-dihidroklorid, (2-[2-[4-[(4-klórfenil)-fenilmetil]piperazin-1-il]etoxi]ecetsav;dihidroklorid) egy második generációs antihisztamin, mely szagtalan, fehér kristályos por. A szénanátha és az egyéb allergén anyagokra (például poratka, állati szőr és penészgombák) való allergia tüneteinek átmeneti enyhítésére használják. A cetirizin kémiaailag egy királis központot tartalmaz, és a kereskedelmi forgalomban levocetirizin (R-(-) cetirizin) és dextrocetirizin (S-(+) cetirizin) racém keveréke [55]. Képletét a 3. ábra szemlélteti.



3. ábra: A cetirizin képlete

A racém cetirizin R-enantiomerje a farmakológiailag aktív enantiomer, amely nagyobb affinitással rendelkezik a humán H₁-receptorokhoz, mint a racém keverék [56]. Kísérleteimben az aktív enantiomert, a levocetirizint használtam.

A cetirizin különböző pH-értékek mellett különböző ionizált állapotban fordul elő, amelyek közül a semleges/zwitterionos forma a leglipofilebb, de mindemellett hidrofíl tulajdonságot is mutat [57]. Az orális antihisztaminokat gyakran használják az allergiás tünetek csökkentésére [58], bár mellékhatásként álmoságot és fáradtságot okozhatnak [59]. A cetirizin általában tabletta, valamint orális cseppek formájában kapható kereskedelmi forgalomban. A kellemetlen tünetek, pl. gyomorégés, gázok szájon át történő távozása, ízérzékelés változása- vagy vesztese, illetve emésztési zavarok [60] minél nagyobb mértékű csökkentése érdekében érdemes nazális vagy topikális készítményeket alkalmazni a szájon át szedhető helyett.

3.2.1 Nazális alkalmazás

Sokan szenvednek pollinózistól vagy allergiás náthától. Intranazális kortikoszteroidok mellett antihisztaminok is alkalmazhatók az allergiás tünetek csökkentésére; az orvosok azonban a szteroidok káros hatásai miatt inkább az antihisztaminokat részesítik előnyben [61]. A hisztamin az egyik legfontosabb kémiai mediátor, amely a hisztamin H₁-receptoron keresztül orrallergiás tüneteket okoz [62]. Az antihisztaminok a hisztamin H₁-receptorra gyakorolt hatásának blokkolásával csökkentik az orrpanaszokat [63]. Az antihisztaminok két típusa különböztethető meg: a H₁ receptor semleges antagonistái és inverz agonistái. A semleges antagonisták a hisztamin H₁ receptorhoz való kötődésének blokkolásával

akadályozzák a hisztamint. Az inverz agonisták a hisztamint akadályozzák a H1 receptoron, és hisztamin hiányában elnyomják a konstitutív H1 receptor aktivitást [64] [65].

Az allergiás tünetek csökkentésére általában szájon át szedhető antihisztaminokat használnak, azonban orrba adható készítmények is rendelkezésre állnak. A nazális úton történő alkalmazásnak számos előnye van, pl. a máj first-pass metabolizmusának elkerülése, a gasztrointesztinális traktus metabolizmusa és a túladagolás esélyének csökkenése [66]; így az intranazális alkalmazás jobb szisztémás tolerálhatóságot mutat [67]. Szezonális allergiás nátha esetén szájon át szedhető cetirizin tablettát és azelasztin orrspray-t vizsgáltak Berger és munkatársai [68]. Mindkét antihisztamin hatásos volt az orrtünetek kezelésében, de az azelasztin orrspray jobb hatást mutatott az orrdugulás és tüsszögés kezelésében, mivel a hatóanyag nagyobb helyi koncentrációban volt jelen az ornyálkahártyán. A spray hátránya, hogy néhányan kesernyés ízt éreztek tőle. Az intranazális beadással csökkenthetők a szisztémás mellékhatások, amelyek a szájon át történő beadás esetén gyakoribbak [69]. Más tanulmányok az orális antihisztaminok, például a loratadin és a fexofenadin hatékonyságát vizsgálták az azelasztin orrspray-vel szemben. Ezekben az esetekben is a nazális antihisztamin mutatott jobb hatékonyságot a szezonális allergiás rhinitis kezelésében [70] [71]. Az olopatadint tablettaként és orrban alkalmazott hatóanyagként vizsgálták. A nazális szerek abban különböznek orális társaiktól, hogy jelentős hatást gyakorolnak az orrdugulásra, ami egy jelentős zavaró tünet [72].

A poralapú orrspray-k még nem terjedtek el széles körben; mindazonáltal egyes tanulmányok kimutatták, hogy jobb eredményeket nyújtanak, mint a folyékony alapú orrspray-k [73]. Az orrüregből való gyors kiürülés az orrfolyadékok (cseppek, spray-k) jelentős hátránya, de a segédanyagok növelhetik a készítmény stabilitását nazális porok alkalmazása esetén [74] [75]. A nazális porok adalékanyagai lehetővé teszik a gyógyszer nagyobb dózisének beadását, és fokozzák a gyógyszer diffúzióját és felszívódását a nyálkahártyán keresztül, javítva a biológiai hasznosulását az orrfolyadékokhoz képest [76] [77]. Az adalékanyagoknak különböző szerepük lehet a nazális porokban, például viselkedhetnek kapszulázó, felszívódást fokozó és mukoadhezív anyagokként [76]. Egyes polimerek egyszerre töltenek be kapszulázó és mukoadhezív szerepet is. Amikor a polimer tartalmú részecskék az orrba kerülnek, a polimerláncok hidratálódnak, míg az orrváladék dehidratálódik; így egy viszkózus anyag jön létre az orrban, meghosszabbítva a gyógyszer tartózkodási idejét [78]. A cellulózszármazékok, például a mukoadhezív hidroxipropil-

cellulóz [79] esetében bebizonyosodott, hogy összefüggés van az orrban történő felszívódás és a hatóanyag oldhatósága, valamint az erekkel átszőtt orrhámban történő permeabilitása között [80]. Amikor mukoadhezív polivinil-pirrolidont (PVP) vagy polivinil-alkoholt (PVA) [81] használtak, a nyálkahártyán történő felszívódás fokozódott. Ráadásul a polimer mátrix nem késleltette a hatóanyag felszabadulását; így a hatás gyors volt [82]. A felszívódást fokozó anyagok, például a ciklodextrinek és származékaik megváltoztathatják a nyálkahártya permeabilitását, ezáltal javítva a felszívódást [83] [84]. A ciklodextrin jelentős potenciállal rendelkezik a cetirizin keserű ízének elfedésében és az oxidáló tényezők által kiváltott instabilitás megakadályozásában [85]. A poralapú orrgyógyászati készítményekben az adalékanyagok fizikailag keveredhetnek a hatóanyaggal [86], együtt liofilizálhatók vagy együtt porlasztva száríthatók a hatóanyaggal [87] [88] [89] [90]. A folyamat eredményeként a hatóanyag diszpergált formáit kapjuk, vagy mátrixot képezve [91], vagy mag-héj szerkezetként mikrokapszulákban vagy liposzómákban [92] [93]. A nazális porok előállítására számos módszert alkalmaznak, mint például a kicsapást [94], az oldószeres elpárologtatási eljárásokat [95] [96], az emulziós kereszt kötést [97] [98] és a porlasztva szárítást [99] [100] [101]. A porlasztva szárítás hatékony módja a cetirizin keserű ízének elfedésére is [102], erre a célra például az Eudragit E PO polimer használható [103].

A cetirizin az antihisztaminok között semleges antagonist, amely hasonló hatékonysággal rendelkezik, mint más nem szedatív antihisztaminok, például a klórfenamin, az asztemizol, a terfenadin és a loratadin [104]. Ezek a második generációs antihisztaminok kevésbé képesek átjutni a vér-agy gáton, ezért nem okoznak olyan mellékhatásokat, mint az álmoság és a csökkent kognitív funkció [85].

Vannak antihisztamin tartalmú orrfolyadékok, bár a gyors kiürülés miatt ezek gyorsan átáramlanak az orrüregben. A por alapú orrkészítmények hatékonyabbak, bár ezek még nem elterjedtek. Három, nem szisztémás hatású por formuláció van forgalomban, ezek hatóanyagai a budezonid, a beklometazon-dipropionát és a dexametazon-cipecilát [105]. Cetirizin tartalmú nazális porokat ez idáig nem vizsgáltak. A por alapú készítmények esetében a védő segédanyagok, amelyek lehetnek egyszerre kapszulázó anyagok is, sikeresen segíthetik a porszemcsék nyálkahártyához tapadását, sőt fokozhatják a hatóanyag felszívódását, melynek a lehető leggyorsabban kell megtörténnie. Az adalékanyagok az amorf termék stabilizátoraiként is működhetnek, megakadályozva a hatóanyag kristályosodását [106].

3.2.2 Topikális alkalmazás

A korábban említett kellemetlen tünetek elkerülhetők topikálisan alkalmazott gyógyszerformákkal is, amelyek a bőrbetegségekre és az ízületi fájdalmak gyors kezelésére is a legjobban beválnak. A géleket nagy mennyiségű oldószerrel duzzasztott háromdimenziós polimerhálózatként definiálják, és klasszikusan topikálisan alkalmazott gyógyszerhordozó rendszerek [107]. A géleket az oldószer jellege alapján hidrogél, xerogél és organogél (oleogél) típusokba sorolják [108]. A hidrogélben a folyékony komponens a víz, az oleogél esetében pedig valamilyen olaj. Xerogéleket nedves gélek párologtatásos szárításával kaphatunk. Az oleogélek ígéretes gyógyszerformulák fizikai, kémiai stabilitásuk és fokozott *in vivo* transzdermális hatékonyságuk tekintetében [109] [110]. A hidrogélekkel összehasonlítva egyszerűbben elkészíthetőek. Néhány tanulmány különböző típusú félszilárd formulációkat vizsgált antihisztaminként cetirizin hatóanyaggal. H. Walch szabadalmi bejelentésében [111] cetirizin, loratidin és sóik különböző hidrofil és hidrofób (kenhető) gélek helyi alkalmazásával foglalkozott. Különböző segédanyagokat és oldatokat használtak a hatóanyagok gyenge bőrpenetrációjának fokozására. Ciurlizza és munkatársai [112] hidrogélt és nanoemulziót készítettek a cetirizin topikális adagolására. A minták emberi bőrön történő permeációját Franz-diffúziós cellával, valamint nyulakon vizsgálták, és mindkét készítmény a két kereskedelmi forgalomban kapható termékkel, a Fenistil®-lel és a Polaramine®-nel összehasonlítható hatékonyságot mutatott. Subramanian és munkatársai [113] oldószeres párologtatási módszerrel készítettek transzdermális tapaszokat, amelyek cetirizin hatóanyag mellett HPMC, polivinil-pirrolidin és etil-cellulóz polimer hordozókat tartalmaztak. A készítmények bőrpermeációs képességeiről nem számoltak be. Majumber és munkatársai [114] a cetirizin kémiaileg módosított amin sóit szupramolekuláris gélként állították elő. A géleket metil-szaliciláttal és 1% mentollal, illetve anélkül vizsgálták. A metilszalicilát/mentol sókból tiraminnal előállított helyi gél kiváló *in vivo* önszabályozó alkalmazást mutatott a dinitro-klórbenzol által kiváltott allergiás fülpir és bőrkontaktusos túlérzékenység kezelésében egerekben. Bár a lokális gyógyszeres terápia előnye, hogy csökkenti a szisztémás mellékhatások kockázatát, a gyógyszer helyi irritációt okozhat [115]. A részecske technológia az egyik megoldás a kezelés tolerálhatóságának javítására és a gyógyszerek kisebb dózisének alkalmazására [116]. A mikrorészecskék biológiailag inert polimer részecskék, amelyek megkötik a gyógyszereket és bizonyos idő alatt felszabadítják az aktív molekulákat. A porlasztva szárítás az egyik eljárás a hordozó

nélküli és kompozit mikrorészecskék előállítására [117] [118]. Amelian és munkatársai [102] metakrilát alapú cetirizin-dihidroklorid mikrorészecskéket állítottak elő porlasztva szárítással ízmaszkolás céljából. A kapott részecskeméret 4,7 és 8,6 μm között volt az oldatok koncentrációjának és a polimer/gyógyszerhatóanyag arányának függvényében.

A cetirizin helyi alkalmazásával foglalkozó irodalmi adatok alapján megállapítható, hogy a korábbi vizsgálatokban a hatóanyag különböző típusú hidrogélekben vagy oleogélekben oldott formában volt, jelentős víztartalommal. Ezekben az esetekben a készítményhez többféle segédanyag alkalmazására van szükség, úgymint felületaktív anyag, tartósítószer, társoldószer, penetrációfokozó a várt bőrpenetráció eléréséhez.

4 Célkitűzés

A porlasztva szárítási folyamat sokrétűen felhasználható eljárás gyógyszerhatóanyagok különböző por alakú formuláinak előállítására, melyek alkalmasak szilárd vagy félszilárd beviteli formák kialakítására és azokkal elérhető a kívánt kioldódási profil. Oldatokból, előzetesen kialakított emulziókból vagy szuszpenziókból folyadék elpárologtatással jellemzően kompozit anyagok hozhatók létre. A munkám során a nano porlasztva szárítás alkalmazásával oldatokból vagy szuszpenziókból állítottam elő mikrokapszulázott termékeket. A segédanyagokkal végzett szárítás termékei különböző szilárd diszperziók.

Irodalmi példák azt mutatták, hogy az MTZ polimerekkel szárított termékei részben kristályos részben amorf fázisokat tartalmaznak az alkalmazott adalék és a kísérleti paraméterektől függően. Szerkezeti vizsgálatokat végeztem a nano porlasztva szárítással előállított szilárd diszperziók molekulárisan diszpergált és kristályos állapotának megállapítására MTZ hatóanyagot tartalmazó minták esetén. Vizsgáltam az oldatból, valamint szuszpenziókból való porlasztva szárítás folyamatát. Az oldatból szárított minták esetében a céлом az volt, hogy megvizsgáljam a műveleti paraméterek és az összetétel-változók hatását a nano porlasztva szárítással előállított szubmikron vagy mikroméretű MTZ-polimer szilárd diszperziók szerkezetére. A vizsgálatok eredményeinek ismeretében már a célnak megfelelő mikrorészecskéket lehet előállítani porlasztva szárítással. Például nehezen vízoldható hatóanyagok esetében az amorf, illetve nanométer méretű kristályos kompozitok előállításával gyorsítható a kioldódás, ráadásul a hordozó anyagok a hatóanyag fizikai és kémiai stabilitásának biztosítása mellett egyéb feladatokat is elláthatnak. A gyorsított oldódás mellett kezdeti nagymértékű hatóanyagfelszabadulást (burst), illetve nyújtott kioldódást is elérhetünk. A hatóanyag molekulárisan diszpergált vagy kristályos állapota mellett a részecskeméretet és a morfológiát is vizsgáltam, hogy információhoz jussak a kapott mikronizált szilárd diszperziók szerkezetéről.

MTZ-t komplexált formában tartalmazó nanoszuszpenziót 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 és a nanoszuszpenziók stabilizálására használt eljárások egyike, ezért vizsgáltam, hogy ez az eljárás hogyan befolyásolja az önszerveződő kitozán-MTZH⁺-SCX4 nanorészecskék jellemzőit. Ezen eredmények alapján,

savban protonálható hatóanyagok amorf, illetve molekulárisan diszpergált formáját kaphatjuk, melyek előnyösek lehetnek a gyorsított kioldás tekintetében.

Az anitihisztamin tartalmú már forgalomban lévő vagy kutatási fázisban lévő gyógyszerformátumok jellemzően orális tabletták vagy cseppek. LC hatóanyaggal végzett kísérletek során céltom volt a jelenleg forgalomban lévő orális (tabletta és csepp) formák helyett nazális és dermális alkalmazásra szánt termékek előállítására. A célkitűzésem az volt, hogy LC-ből száraz poralapú mikrokapszulákat állítsak elő nano porlasztva szárítással, melyek közvetlenül felhasználhatóak nazális orrporokként, illetve közvetlenül bekeverhetők oleogélekbe dermális beviteli formulába.

Portaltalmú orrspray alkalmazásával elkerülhető a gyors kiürülés a folyadék alapú készítményekhez képest. A kapszulázáshoz három különböző polimert, β -ciklodextrint (β -CD), valamint annak három származékát választottam. Vizsgáltam a hordozók hatását a por jellemzőire, a hatóanyagok *in vitro* felszabadulására és permeabilitására az ornyálkahártyán. A dermális alkalmazás esetében a cél a hatóanyag új gélformulájának elkészítése topikális alkalmazásra allergiás ödéma ellen. A helyi alkalmazással kikerülhető az emésztő rendszer, ezáltal elkerülhetőek bizonyos mellékhatások. A készítmény alapjául az oleogél formát választottam, mivel ígéretes hordozóanyag a transzdermális bevételhez. Mivel a hatóanyag nem oldott állapotban, hanem porlasztva szárított kompozitként van jelen a gélekben, így csökkenthető a készítményekben lévő összetevők száma.

5 Kísérleti rész

5.1 Anyagok

Az MTZ, az LC, a Miglyol 812 és a Dermofeel viscolid az Egis Gyógyszergyár Zrt. szíves felajánlása volt. A HPMC-t (Methocel E5) és a PVP-t ($M_w = 40\ 000$) a Colorcon Kft-től, illetve az Alfa Aesartól vásároltuk. A mentolt (racém) az Alfa Aesar szállította. A β -CD-t, a véletlenszerűen metilezett béta-ciklodextrint (RAMEB), a szulfobutil-éter-béta-ciklodextrin nátriumsót (SBECD) és a hidroxipropil-béta-ciklodextrint (HP β CD) a Cyclolab Kft. biztosította. A SCX4 az Acros Organics terméke volt és felhasználás előtt nagy vákuumban szárítottuk. A kismolekulatömegű kitozán (84% deacetilezett) Fluka terméke.

A Tween 80 a Merck Schuchardt OHG terméke volt. A Pluronic F68-at, a PVA-t ($M_w = 30\ 000$ - $70\ 000$, 87-90% hidrolizált), az izopropil-mirisztátot, a foszfát-puffer izotóniás sóoldatot (PBS) (NaCl, KCl, CaCl₂, Na₂ HPO₄ és KH₂PO₄) és szimulált nazális elektrolit oldatot (SNES) (NaCl, KCl és vízmentes CaCl₂ ionmentes vízben), a krotonolajat a Sigma Aldrich Kft-től szereztük be. A nátrium-hidroxidot és az acetont a Reanal Ltd. szállította. A Fensitil gélt a GSK forgalmazza. A ciklohexán a Molar Chemicals Kft. terméke volt. A szójalecitin élelmiszeripari minőségű volt. A MilliQ vizet helyben állítottuk elő.

5.2 Alkalmazott kísérleti és mérési módszerek

5.2.1 Szárítási kísérletek

A szárítási kísérleteket a Büchi B-90 jelű nano porlasztva szárítójának segítségével végeztem. A fő elv a következő: a szárító gáz előmelegítve a kamra tetején lép be. A cseppképzés mikroporlasztási technológián alapul, azaz egy elektronikus áramkör által hajtott piezoelektromos aktuátor rezgetti a cserélhető szórócsészében lévő vékony rozsdamentes acélmembránt. Az oldat adagolását a recirkulációs szivattyú és a porlasztási arány szabályozza. A porlasztási arányt és a szivattyú adagolását százalékosan lehet megadni, mely a porlasztó, illetve szivattyú maximális teljesítményéhez viszonyított arányt jelenti. Az elektrosztatikus gyűjtő a megszilárdult cseppeket finom részecskék formájában gyűjti össze a távozó gázból. A szárítási kísérleteket vizes oldatokból végeztem a külön, vizes mintákhoz kialakított magas oszlopú kialakításban, amely elegendő tartózkodási időt biztosít a víz elpárolgásához.

Az oldatból szárított MTZ tartalmú minták (6.1 fejezet) kísérleteiben a 7 µm-es perforációjú membrán porlasztófejet alkalmaztam (kivéve az M kísérletet, ahol a membrán perforációinak mérete 5,5 µm volt). A porlasztási arány is állítható volt, de nem mindig szabadon megválasztható, mert nem volt független az oldat viszkozitásától, a felületi feszültségtől, a szárítási hőmérséklettől és a levegő áramlási sebességétől. Általában a porlasztási arányt 30%-ra állítottam, de néhány esetben módosítanom kellett, hogy stabil szárítási feltételeket érjek el.

A szuszpenzióból szárított MTZ tartalmú minták (6.2 fejezet) esetében a szárítógáz bemeneti hőmérséklete 100°C volt, az áramlási sebesség 90 l/perc, a membrán perforációinak mérete 7 µm, a recirkulációs szivattyú teljesítménye 60% és a porlasztási arány 45% volt.

A nazális alkalmazásra szánt LC tartalmú mintáknál (6.3 fejezet) a körülmények azonosak voltak a szuszpenziós MTZ tartalmú minták körülményeihez, csupán a porlasztási arányt csökkentettem 30%-ra. A kísérletekhez 100 g oldatot készítettem az alábbiak szerint: 1 g LC-t és 1 g különböző hordozót (a szárított minták pontos összetétele a 9. táblázatban látható) használtam, az oldatokat mágneses keverő alkalmazásával készítettem el és szűrés nélkül használtam fel azokat. Az SD9 (HPMC + NaOH) oldatot (1 g HPMC hordozóval) szárítás előtt 4 M NaOH-dal 5,43-as pH értékre állítottam, a HCl semlegesítése során NaCl képződött.

A dermális minták esetében (6.4 fejezet) a szárítási körülmények szintén megegyeztek a szuszpenziós minták esetében használtakkal, csupán a porlasztási arány változott 35%-ra. A kísérletekhez szükséges oldatokat a következőképpen készítettem el: 1 (m/m)% LC-t és 1 (m/m)% HPMC-t, valamint a MilliQ vizet analitikai mérlegen mértem be, az oldatok mágneses keverő alkalmazásával készültek, majd szűrés nélkül használtam fel azokat.

5.2.2 Hatóanyag-tartalom és kapszulázási hatékonyság

A szárított minták hatóanyag-tartalmát spektrofotometriás módszerrel határoztam meg. Az oldatból szárított MTZ minták esetében (6.1 fejezet) a vizsgálatokhoz a T80+ UV-VIS spektrofotométert (PG Instruments Ltd., Leicestershire, Egyesült Királyság) használtam. A HPMC-t tartalmazó minták hatóanyag-tartalmának meghatározásához standard oldatokat készítettem MilliQ vízben a következőképpen: 0,025 g MTZ-t 100 ml desztillált vízben oldottam fel. Ebből az oldatból 5 ml-t 25 ml-re hígítottam, majd további hígításokat

végeztem 2,5; 5; 10; 20; 30 és 40 µg/ml koncentrációra. A 319 nm-en mért abszorbancia értékeket használtam a kalibrációs görbe meghatározásához. A PVP-tartalmú minták esetében ez a kalibrációs görbe nem volt alkalmazható, mivel az MTZ-tartalom nem határozható meg kellő pontossággal a polimer jelenlétében. Ennek kiküszöbölésére a kalibrálást sósavas közegben végeztem. A kalibráláshoz az oldatokat a korábbiakkal megegyező koncentrációkban készítettem el 0,1 mol/l koncentrációjú sósav oldattal. Az abszorbanciát ez esetben 276 nm-en vettem figyelembe. Az előzetes vizsgálatok azt mutatták, hogy a sósavas közegben oldott polimer jelenléte nem zavarta az MTZ abszorbanciáját 276 nm-en. A porlasztva szárított minta elemzéséhez 10 mg terméket oldottam fel és hígítottam 40 µg/ml koncentrációra. Az MTZ-tartalom kiszámításához a szárított mintákban a következő egyenleteket (1, 2) alkalmaztam:

HPMC-t tartalmazó minták esetében:

$$C_{MTZ} = \frac{A_{319} + 0,0019}{0,0518} \cdot 100 \quad (1)$$

a PVP-t tartalmazó minták esetében:

$$C_{MTZ} = \frac{A_{276} + 0,0008}{0,0381} \cdot 100 \quad (2)$$

ahol C_{MTZ} : MTZ-tartalom [(m/m)%] a szárított mintákban, A_{319} : abszorbancia [-] $\lambda = 319$ nm-en, A_{276} : abszorbancia [-] $\lambda = 276$ nm-en. A kalibráló görbe alapján kapott koncentráció értéket osztva a 40 µg/ml koncentrációval kapjuk a mintában lévő hatóanyag arányát a teljes bemért minta mennyiséghez képest.

A kapszulázási hatékonyságot (EE%) [%] a 3. egyenlet [119] alapján számítottam ki:

$$EE\% = \frac{C_{MTZ}}{C_{MTZ,t}} \cdot 100 \quad (3)$$

ahol $C_{MTZ,t}$: az elméleti MTZ-tartalom [(m/m)%] a porlasztandó oldat teljes szilárdanyag-tartalmához viszonyítva.

Mikor az MTZ-t szuszpenzióból szárítottam (6.2 fejezet), a vizsgálatokhoz egy Shimadzu UV-1800 spektrofotométert (Shimadzu, Kiotó, Japán) használtam. Ezen minták esetében 20 mg terméket oldottam fel MilliQ vízben, és 80 µg/ml koncentrációra hígítottam. Az oldás után a kitozánt Hermle Z216 MK centrifugával különítettem el az oldattól (15 000 rpm, 20 perc, 20°C, Hermle AG, Gosheim, Németország). A szárított minta MTZ tartalmát az (1)

egyenlet szerint számoltam ki, viszont ez esetben az osztó értéke nem 40, hanem 80 volt a nagyobb mennyiségű bemérés miatt.

Az LC tartalmú szárított minták (6.3 és 6.4 fejezetek) hatóanyag-tartalmát szintén Shimadzu UV-1800 műszerrel vizsgáltam. A szárított minták hatóanyag-tartalmának meghatározásához kalibrációs görbét vettem fel 5; 10; 20; 30 és 40 µg/ml koncentrációkra MilliQ vízben. A porlasztva szárított minta elemzéséhez 10 mg terméket oldottam fel és hígítottam 40 µg/ml koncentrációra. A szárított minták LC tartalmának kiszámításához használt egyenlet a következő:

$$C_{LC} = \frac{\frac{A_{230,5} + 0,0011}{0,0321}}{40} \cdot 100 \quad (4)$$

ahol C_{LC} : LC-tartalom [(m/m)%] a szárított mintákban. A minták abszorbancia értékét 230,5 nm-en vettem figyelembe.

5.2.3 Részecskeméreték és eloszlásuk

A részecskeméretet és azok eloszlását lézerdiffrakciós módszerrel határoztam meg. A lézerdiffrakció a részecskeméret-eloszlást a szórt fény intenzitásának és szögváltozásának mérésével határozza meg, amely a lézersugár diszpergált részecskemintán való áthaladása után jön létre. A szórásintenzitás-adatokat ezután elemzi a program a Mie-féle fényszórási elmélet segítségével, kiszámítva a szórásmintázat létrehozásáért felelős részecskék méretét. A Mie-elmülethez ismerni kell a mérendő szilárd minta optikai tulajdonságait, úgymint a törésmutatót (RI) és a törésmutató képzetes komponensét (Ab), mely a szemcsék porozitásával függ össze. A szárított termékek összetétele eltérő, ezért a számításhoz az MTZ tartalmú minták esetében RI = 1,50 és Ab = 0,1 feltételezett adatokat használtam, az LC tartalmú minták estében pedig RI=1,52 és Ab=0,5 értékeket. Ezek az értékek megfelelő illeszkedést biztosítottak a számított és a mért adatok között (a Malvern Instruments Operators Guide [120] szerint a mért szórás adatok és a szórás modell által számított adatok közötti eltérés 1% alatt volt). A méréseket a Malvern Mastersizer 2000 műszerrel (Malvern Instruments, Malvern, Malvern, UK) végeztem 0,1 (m/m)% szójalecitint tartalmazó ciklohexánban SM diszperziós egységgel, 2000 rpm keverési sebességgel. 10 mg szárított mintát adtam 1 ml 0,1 (m/m)% szójalecitint tartalmazó ciklohexán oldathoz, majd 40 másodpercig 30%-os teljesítményen, 6 mm-es szondával Sonics VCX 130 szonikátorral diszpergáltam. A kapott szuszpenziót a diszperziós egységbe töltöttem a méréshez. A

mikrorészecskék részecskeméretét az elkészített gélekben is megmértem: a gélt 0,1 (m/m)% szójalecitint tartalmazó ciklohexánban oldottam fel, hogy megvizsgáljam, változik-e a mérete a gélbe való bekeverés során.

A részecskeméretet a D(4,3) térfogati átlagmérettel, az eloszlást pedig a d(10), d(50) és d(90) térfogat szerinti kumulatív méret alatti értékekkel jellemeztem. Ez utóbbiak megadják, hogy a részecskék 10, 50, illetve 90%-a a megadott méretnél kisebb vagy azzal egyenlő méretű volt.

A nazális minták részecskeméret-elemzése szintén lézerdiffrakciós módszerrel készült száraz por diszpergáló egységben (Malvern Mastersizer 2000, SCIROCCO 2000 Dry Powder Feeder, Malvern Instruments Ltd., Worcestershire, UK). Összesen 0,5-1 g szárított termék került az adagolótálcába. A diszpergáló légnyomás 3,0 bar volt, a rezgő betáplálás pedig 75%-os.

5.2.4 Termoanalitikai mérések

A termoanalitikai mérések kivitelezése Setaram LabsysEvo termikus analizátorral (Setaram Instrumentation, Caluire-et-Cuire, Franciaország) történt. Az oldatból szárított MTZ tartalmú minták esetében a mérést 90 ml/perccel áramló, nagy tisztaságú héliumban (99.9999%), 10°C/perc fűtési sebességgel kivitelezték. Átlagosan 5-6 mg mintát töltöttek be a 100 µl-es alumíniumtégelybe, és az értékek felvétele 25-300°C-os hőmérsékleti intervallumban történt. A termoanalizátort többpontos kalibrációs módszerrel kalibrálták, hét hitelesített referenciaanyag felhasználásával a teljes üzemi hőmérséklettartományban. A szuszpenzióból szárított MTZ tartalmú minták, valamint LC tartalmú minták esetében a méréseket nagy tisztaságú argon (99,999%, áramlási sebesség 50 ml/perc) légkörben végezték. Az egyéb paraméterek megegyeztek az előbbi paraméterekkel. Az eredményeket a Calisto Processing (2.0 verzió, AKTS, Svájc) szoftverrel értékelték ki, és minden mérésnél alapvonal korrekció történt. Végül a programból nyert feldolgozott adatokat elemeztem.

5.2.5 Röntgendiffrakciós mérések

A röntgendiffrakciós felvételeket Philips PW 3710 diffraktométerrel (Philips Analytical, Almelo, Hollandia) rögzítették CuK α sugárzással, 40 mA csőáram és 50 kV feszültség mellett, 0.02 ° 2 θ / s pásztázási sebességgel. A készülék vezérlése és az adatgyűjtés a Philips X'Pert Data Collector szoftverrel történt.

5.2.6 Pásztázó elektronmikroszkópia (SEM)

Néhány minta felületi morfológiáját Philips XL30 ESEM (Fei Company: Hillsboro, Oregon, USA) pásztázó elektronmikroszkóppal, a többi mintát pedig FEI Thermofisher Apreo S (Thermo-Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA) pásztázó elektronmikroszkóppal vizsgáltuk. Előbbi esetben a képek 20 kV-os gyorsítófeszültséggel készültek, miután a mintákat arannyal bevontuk, míg az utóbbi esetben a mintákat nem láttuk el aranybevonattal, és 5 kV-os gyorsítófeszültséget használtunk.

5.2.7 Transzmissziós elektronmikroszkópia (TEM)

A TEM méréshez a mintákat úgy készítettem elő, hogy szemcséket diszpergáltam hexánban, majd ebből cseppentettem réz TEM-gridre, amelyet lacey carbon amorf hordozófilm borított. A TEM-elemzéseket egy Talos F200X G2 műszerrel (Thermo Fisher, Waltham, MA, USA) végeztük, melyet 200 kV-os gyorsítófeszültségen üzemeltettünk, amely egy téremissziós ágyúval és egy négy detektoros Super-X energiadiszperzív röntgenspektrométerrel volt felszerelve, és amely hagyományos TEM és pásztázó transzmissziós (STEM) üzemmódban is képes dolgozni. TEM üzemmódban kis nagyítású világos mező módban (Bright Field - BF) képeket készítettünk.

5.2.8 Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópia

Az FTIR spektrumokat Varian Scimitar FTS2000 spektrométerrel (64 pásztázás, 4 cm^{-1} felbontás) rögzítettük, amely folyékony nitrogénnel hűtött MCT detektorral és Pike GladiATR (gyémánt mikro-ATR elemmel) tartozékkal volt felszerelve.

5.2.9 Viskozitás mérés

Az oldatok viszkozitását A&D vibro viszkoziméterrel mértem (Tokió, Japán) 25 °C -on.

5.2.10 Nazális porok *in vitro* felszabadulási és áteresztőképességi vizsgálata

A nazális porok felszabadulási vizsgálatát, valamint a penetrációs méréseket a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézetében végezték. A módosított lapátos módszert (USP kioldó készülék, II-es típus; Pharma Test, Hainburg, Németország) használták a gyógyszerrel töltött mikrorészecskék oldódási sebességének

vizsgálatára. A vizsgálatokat nazális hőmérsékleti és pH körülmények között végezték. Összesen 50 ml SNES-t használtak 32°C-os közegként, a pH-t pedig $5,6 \pm 0,1$ -re állították be. A nazális porok esetében 5 mg LC-tartalmú mikroszemcsét vizsgáltak. A keverőt 50 fordulat/perc fordulatszámmon használták, és a koncentrációt valós időben határozták meg.

Az LC-tartalom inline mérését egy AvaSpec-2048L transzmissziós merülőszondával (AVANTES, Hollandia) végezték, amely egy optikai szálon keresztül egy AvaLight DH-S-BAL spektrofotométerhez (AVANTES, Hollandia) csatlakozik.

A szintetikus membránon keresztül történő LC-diffúzió értékelésére a módosított Side-Bi-Side™ (Crown Glass, USA) diffúziós tesztet alkalmazták. A cellulóz-észter membránt (pórusátmérő = $0,45 \mu\text{m}$) használat előtt izopropil-mirisztátba mártották. Az izopropil-mirisztát a bőr diffúziójával kapcsolatos vizsgálatokhoz megfelelő, mivel poláris és nem poláris tulajdonságairól azt tartják, hogy egyszerű módon modellezzik a bőr lipidjeit [121]. Akceptorfázisként $\text{pH} = 7,4 \pm 0,1$ PBS-t használtak a vér szimulálására. Az inline mérések korlátozó tényezője az lehet, hogy a mérések során az akceptor fázisban nem történik hígulás, ami modellezheti a vérben bekövetkező hígulását a hatóanyagnak az orr közvetlen környezetéből történő transzportjával. LC esetében ezzel a korlátozó tényezővel nem kell számolni, mivel vizes közegekben korlátlan oldhatósággal rendelkeznek. A SNES (donorfázis) pH értékét $5,6 \pm 0,1$ -re állították be HCl-oldattal. A hőmérséklet 35°C , a mágneses keverés sebessége pedig 100 rpm volt. A membránok előinkubálását az impregnálás szerben 30 percig végezték a vizsgálatok előtt.

Minden mintából összesen 5 mg-ot mértek be és vizsgáltak, amelyet szilárd por formájában mostak a donorfázisba. A diffúzió mértéke a penetráció mértékével (P_{LC} , $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) írható le a nazális készítmények esetében.

$$P_{\text{LC}} = (A \text{ penetrált LC tömege } (\mu\text{g})) / (\text{Diffúziós felület } (\text{cm}^2))$$

A kinetika alaposabb tanulmányozása érdekében 60 percen keresztül végeztek méréseket, bár az orrban alkalmazott készítmények tartózkodási ideje az orrnyálkahártyán a mukociliáris (nyálkahártya csillós) tisztítás miatt kb. 15 perc [122].

A diffúziós felület $0,875 \text{ cm}^2$ volt, míg az emberi orrnyálkahártya felülete 160 cm^2 , ezért az LC *in vivo* jobban áthatol, mint ebben a készülékben. Minden mintánál három párhuzamos mérést végeztek. Az átjutott LC-tartalom meghatározásához valós idejű detektálást végeztek 232 nm-en AvaLight DH-S-BAL spektrofotométerrel (AVANTES, Apeldoorn, Hollandia),

amelyhez AvaSpec-2048L transzmissziós mérülőszoonda (AVANTES, Apeldoorn, Hollandia) csatlakozott.

A J fluxust ($\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{min})$) a kapott adatokból a következő (5) egyenlet segítségével számítottam ki:

$$J = \frac{\partial m}{A \partial t} \quad (5)$$

ahol m (μg) a t idő (min) alatt szállított LC kumulatív tömege, A (cm^2) pedig a membránfelület. A fluxust a donorkoncentrációra (C_d ($\mu\text{g}/\text{cm}^3$)) normalizáltam a permeabilitási együttható (K_p (cm/min)) kiszámításához az alábbiak szerint:

$$K_p = \frac{J}{C_d} \quad (6)$$

Ezt követően ábrázoltam a kapott eredményeket és kiértékeltem azokat.

5.2.11 Oleogélek készítése

Az *ex vivo* kísérletekhez 10 (m/m)% Dermofeel viscolid por és 90 (m/m)% Miglyol 812 keveréket alkalmaztam, majd 52,81 (m/m)% hatóanyag-tartalmú NSD1 szárított mintát kevertem bele. A gélmintákban a végső hatóanyag-koncentrációt 5 (m/m)% értékre állítottam be. A Miglyol 812-t és a Dermofeel viscolid port egy főzőpohárban 50°C-os vízfürdőben kevertetem. A kimért mennyiségű NSD1-et hozzáadtam a folyékony gélhez, és 2 percig intenzíven kevertetem (1100 rpm) mágneses keverővel. Végül a vízfürdőt eltávolítottam, és a mintát szobahőmérsékleten további 20 percig kevertetem (500 rpm). Ez idő alatt a minta megszilárdult (LO5) és homogén eloszlású oleogél alakult ki. A penetrációfokozót tartalmazó minta esetében (LO5M) 0,05 (m/m)% mentolt kevertem a mintába a vízfürdő eltávolítása után, a gél szilárdulása előtt. Az *in vivo* vizsgálatokhoz a mintákat az NSD2 minta felhasználásával készítettem el, melynek hatóanyag-tartalma 51,33 (m/m)% volt. Az *in vivo* vizsgálathoz használt oleogélben (LO10) a hatóanyagtartalmat 10 (m/m)% értékre állítottam be. Az LO10M összetétele hasonló volt, emellett 0,05 (m/m)% mentolt tartalmazott. Az *in vivo* kísérletekhez 15 (m/m)% Dermofeel viscolid port és 85 (m/m)% Miglyol 812-t használtam, mivel a magasabb hatóanyagtartalom és por mennyiség miatt a Dermofeel viscolid nagyobb arányára volt szükség a homogén oleogél előállításához. A mintákat 0-5°C-on tároltam.

5.2.12 *Ex vivo* Raman-mikroszkópos vizsgálatok

A Raman-spektroszkópiát már 20 éve használják bőrelemzésre, mivel ez egy jól bevált technológia a bőr nagy térbeli felbontású vizsgálatára [123]. Bakonyi és munkatársai [124] négy különböző lidokain tartalmú készítmény (hidrogél, oleogél, liotrop folyadékkristály és nanostrukturált lipidhordozó) penetrációs profilját vizsgálták a hatóanyag Raman-mikroszkópos feltérképezésével. Arra a következtetésre jutottak, hogy a Raman-spektroszkópia, mint roncsolásmentes technika, alkalmazható eszköz a bőrön történő eloszlás vizsgálatára és a hatóanyagok penetrációs útvonalainak nyomon követésére. Az előállított gélek konfokális Raman-mikroszkópos vizsgálatai a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézetében történtek.

Az *ex vivo* bőrpenetrációs vizsgálatokat 42 éves, női, hasi emberi bőrön végezték. Minden kezeléshez ugyanazt a bőrmintát használták. A bőrminták 1×1 cm-es felületére egyenletesen 100 mg készítményt mértek. A bőrmintákat fiziológiás sóoldatba áztatott vattát és szűrőpapírt tartalmazó Petri-csészébe helyezték, amely megakadályozza a bőrminta kiszáradását. A bőrmintákat szobahőmérsékleten tárolták, a kezelési idő pedig 3 óra volt. A kezelési idő után a készítményeket óvatosan eltávolították a bőrfelületről, majd a kezelt felületet szikével kivágták. A kivágott bőrmintákból mikroszkópos metszeteket készítettek, amelyhez Leica CM1950 típusú kriomikrotómot használtak. A metszés során a metszőfej és a kriomikrotom belső hőmérsékletét -23°C-ra állították be, a metszetek vastagsága minden esetben 15 µm volt. Kísérleteik során a bőrdarab az epidermis oldalával felfelé volt a Petri csészében, majd miután lejárt a kezelés és kivágták a vizsgálandó darabot, azt megfagyasztották, felállították és így, vertikális helyzetben készítették a metszeteket, tehát a metszetek a bőr ugyanazon mélységét tartalmazták. Az elkészített metszeteket matt alumíniumfóliával ellátott mikroszkópos tárgylemezre helyezték.

A hatóanyagok és készítmények Raman-spektrumának felvételére Thermo Scientific DXR Raman konfokális mikroszkópot használtak. Az alkalmazott lézerforrás hullámhossza 780 nm volt, a mérésekhez használt lézerteljesítmény pedig 24 mW. A lézerteljesítményt egy 25 µm-es résnyíláson és egy 10×-es nagyítású objektíven keresztül vezették a mintára. Egy spektrumot 5 másodpercig rögzítettek, és a végső spektrumot az összesen 24 rögzített spektrum átlagolásával kapták.

A térképezés során az egyedi spektrumokat ugyanazzal a műszerrel és módszerrel vették fel, mint a hatóanyagok és készítmények spektrumának felvételét. A bőrminták esetében a

térképek felvételekor 100×500 µm-es területet vizsgáltak, x és y irányban 50-50 µm-es lépésekkel. Így összesen 44 spektrumot rögzítettek a korrelációs térkép elkészítéséhez, a teljes térképezés felvételi ideje 1,5 óra volt. A kiértékelés során a felvett spektrumokon automatikus alapvonal-korrekción végeztek.

5.2.13 Kísérleti állatok

A hím NMRI egereket (25-35 g) a Toxi-Coop Zrt.-től (Budapest, Magyarország) szerezték be, és szabályozott hőmérsékleten (22±2°C), normál 12 órás fény-sötét ciklusban tartották azokat, hagyományos laboratóriumi takarmányt és csapvizet kaptak. Az NMRI rövidítés a törzset jelöli. Az NMRI egeret széles körben használják kísérleti állatként az általános biológia, valamint a farmakológia és a toxikológia számos területén. Minden egérvizsgálati protokollt az Egis Gyógyszergyár Zrt. állatgondozási és -felhasználási etikai bizottsága hagyott jóvá, és összhangban volt a magyarországi állatvédelmi és -felhasználási törvénnyel (1998. XVIII.) és a tudományos célokra felhasznált állatok védelméről szóló 2010/63/EU irányelvvel.

5.2.14 *In vivo* vizsgálatok

A gélek *in vivo* vizsgálatát az EGIS Gyógyszergyár Zrt. laboratóriumában végezték. A lokális készítmények gyulladáscsökkentő hatását egerek krotonolaj által kiváltott ödémáján vizsgálták. Hím NMRI egereket (n=8/csoport) kezeltek a készítményekkel különböző mennyiségben (5, 10 vagy 20 µl) a jobb fül belső oldalán. Pozitív kontrollként Fenistil gél (20 µL, GSK Consumer Kft.) kezelést alkalmaztak, míg negatív kontrollként a kezelést csipesszel imitálták. Fél óra elteltével a jobb fülön ödémát idéztek elő acetonban oldott krotonolaj (10 µl 1%-os oldat) helyi alkalmazásával, a bal fül pedig vivőanyag, azaz tisztán oleogél kezelést kapott. Négy óra elteltével mindegyik fül vastagságát megmérték digitális tolómérővel (Mitutoyo Corporation, Japán). Az ödéma mértékét a krotonolajjal kezelt jobb fül és a vivőanyaggal kezelt bal fül közötti vastagságkülönbség alapján határozták meg.

6 Eredmények

6.1 Oldat porlasztva szárításának hatása

6.1.1 Oldatból szárított MTZ tartalmú minták hatóanyag-tartalma, kapszulázási hatékonysága és szemcsemérete

A kapszulázási hatékonyság, a részecskeméret, a hozam és részecskemorfológia a porlasztva szárítások során fontos jellemzők. A hatóanyag és a hordozó amorf, molekulárisan diszpergált vagy kristályos állapota, valamint a diszperzió szerkezete nagyon fontos a porlasztva szárított termékek oldhatóságának és biológiai hozzáférhetőségének megértéséhez.

Az egyes kísérletek műveleti paramétereit az 1. táblázat, a termékek hatóanyag-tartalmát, a kapszulázási hatékonyságot, a hozamot és a részecskeméretet a 2. táblázat tartalmazza.

1. táblázat: A szárítás fő műveleti paramétereit

Mintajel	C _{MTZ,e.} (m/m)%	C _P , (m/m)%	Polimer	Adalék	T _{be.} ° C	Porlasztás, %	V _{levegő} , l/perc
M	1,0	-	-	-	120	40-70	90
MH1	1,0	1,0	HPMC	-	110	55	90
MH2	0,5	1,5	HPMC	-	120	60-70	90
MH3	0,5	1,5	HPMC	-	100	30-50	90
MH4	0,5	1,0	HPMC	-	120	30	120
MH5	0,5	1,0	HPMC	-	120	30	100
MH6	0,5	1,0	HPMC	-	120	30	90
MH7	0,5	1,0	HPMC	-	100	30	120
MH8	0,5	1,0	HPMC	-	100	30	90
MH9	0,5	2,0	HPMC	-	120	60	90
MH10	0,75	1,5	HPMC	-	100	50	90
MPP1	0,75	5,0	PVP	-	100	30	90
MPP2	0,75	2,5	PVP	-	100	30	90
MPP3	0,75	1,5	PVP	-	100	30	90
MPP4	0,5	1,5	PVP	-	100	30	90

Mintajel	C _{MTZ,e} , (m/m)%	C _P , (m/m)%	Polimer	Adalék	T _{be} , ° C	Porlasztás, %	V _{levegő} , l/perc
MPP2 _T	0,75	2,5	PVP	Tween 80*	100	30	90
MPP2 _{PA}	0,75	2,5	PVP	PVA*	100	30	90
MPP2 _{PL}	0,75	2,5	PVP	Pluronic F68*	100	30	90
H	-	1,0	HPMC	-	100	30	90
PP	-	2,5	PVP	-	100	30	90

C_{MTZ,e}: MTZ koncentráció a szárítandó oldatban, C_P: polimer koncentráció a szárítandó oldatban, T_{be}:
szárító levegő belépő hőmérséklete, V_{levegő}: szárító levegő térfogatárama, *: 0,1(m/m)%

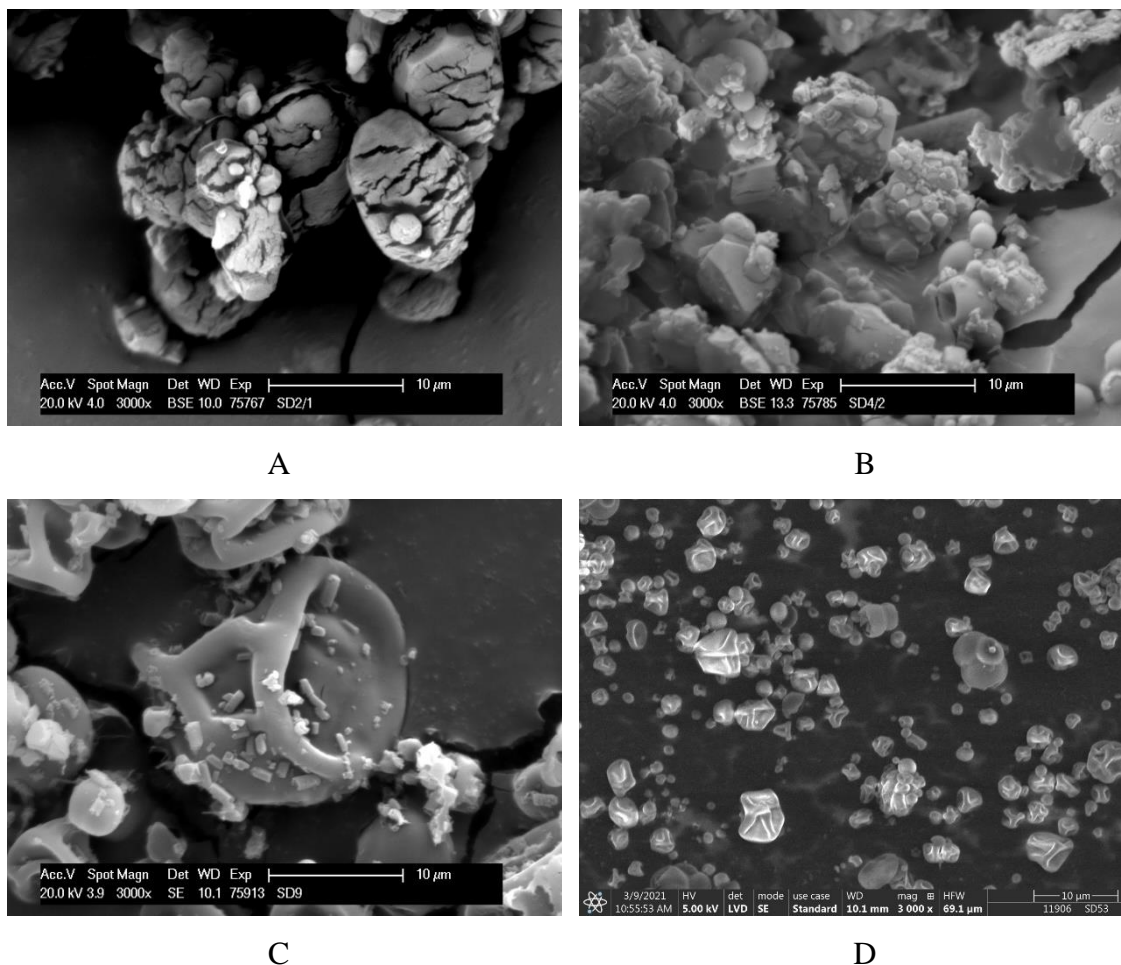
2. táblázat: Hatóanyag-tartalom, kapszulázási hatékonyság, szemcseméret és hozam a szárított termékekben

Mintajel	C _{MTZ} , (m/m)%	EE%, %	Hozam, %	d(10), µm	d(50), µm	d(90), µm	D(4,3), µm	η _{25°C} , mPa*s
M	95,9	-	12,3	-	-	-	-	1,05
MH1	50,0	100,0	58,2	1,5	9,6	21,2	10,8	2,09
MH2	24,3	97,1	-	2,6	12,7	26,0	13,9	2,92
MH3	18,9	75,6	29,6	1,5	3,7	14,9	6,3	2,92
MH4	18,2	54,6	47,7	1,5	5,4	12,7	6,4	2,07
MH5	24,8	74,4	49,6	1,7	7,4	17,4	8,7	2,07
MH6	28,4	85,1	58,4	2,0	9,4	20,1	10,4	2,07
MH7	30,3	90,8	59,0	1,7	8,1	19,2	9,5	2,07
MH8	29,9	89,8	63,0	1,9	9,1	20,2	10,3	2,07
MH9	18,0	89,8	29,1	3,4	19,1	40,1	21,1	4,01
MH10	27,4	82,1	41,3	1,5	5,1	13,1	6,4	2,95
MPP1	14,5	111,1	73,1	1,3	3,8	11,5	5,3	2,51
MPP2	21,2	91,9	56,6	1,3	2,8	5,8	3,4	1,63
MPP3	32,7	98,0	16,9	4,6	26,0	114,0	44,7	1,34
MPP4	24,2	96,7	59,7	1,2	4,5	13,9	6,3	1,34

Mintajel	C _{MTZ} , (m/m)%	EE%, %	Hozam, %	d(10), µm	d(50), µm	d(90), µm	D(4,3), µm	η _{25°C} , mPa*s
MPP2 _T	22,0	98,3	55,6	1,4	8,0	19,5	9,4	-
MPP2 _{PA}	22,3	99,7	72,0	1,3	6,4	15,0	7,5	-
MPP2 _{PL}	21,6	96,3	69,3	1,3	7,5	16,7	8,3	-
H	-	-	61,3	1,5	5,0	15,1	7,6	2,11
PP	-	-	78,8	1,3	3,0	7,7	3,9	1,60

C_{MTZ}: hatóanyag-tartalom, (EE%): kapszulázási hatékonyság, η_{25°C}: kinematikai viszkozitás

Az MTZ vízben való oldhatósága 25°C-on 10,6 mg/ml [53]. Az M kísérletben az MTZ-t hordozó és adalékanyagok nélkül szárítottam, koncentrációja 1,0 (m/m)% volt az oldhatósági határérték körül. A hozam nagyon alacsony volt, és a terméket nem tudtam megfelelően eltávolítani a gyűjtőelektrodról, mivel nagyon ragadós volt. A SEM-képen (4. ábra (A)) a szárított termék felületén rések láthatóak, melyeket a hatóanyag elektron sugár érzékenysége okozott. Segédanyagokat gyakran használnak a gyógyszerek gyártási folyamatainak megkönnyítésére vagy biológiai aktivitásának módosítására. A további szárítási kísérletekben HPMC-t és a PVP-t, mint különböző polimer hordozókat használtam az MTZ kapszulázására.



4. ábra: SEM-képek az M (A), MH1 (B), MH2 (C) és MH3 (D) mintákról

A HPMC koncentrációját az MH1 - MH10 kísérletekben 1,0; 1,5 és 2,0 (m/m)% értékre állítottam be. A részecskék morfológiáját az MH1 - MH3 kísérletekben különböző működési paraméterek alkalmazása mellett vizsgáltam (a kísérleti feltételek részletes adatait az 1. táblázat tartalmazza). A részecskék morfológiája fontos a gyógyszerformulák további feldolgozása során, valamint ezen felül a gyógyszer farmakokinetikája szempontjából is. A kapszula felületén hatóanyag-kristályokkal rendelkező részecskék gyors felszabadulást eredményezhetnek, ami bizonyos körülmények között előnyös, vagy éppen ellenkezőleg, akár nemkívánatos is lehet. Az MH1 kísérletben az MTZ és a HPMC koncentrációja azonos volt, azaz 1,0 (m/m)%. A 4. ábra (B) jól fejlett, 10 µm körüli MTZ-kristályokat és gömb alakú polimer részecskéket szemléltet. A szárítási folyamat során a víz elpárolgása a szilárd anyagok megnövekedett koncentrációját idézi elő a cseppben. A szilárdulás és a diffúzió egyszerre zajlik, és a termék morfológiája e folyamatok arányától, azaz az anyagok oldhatóságától és az oldat viszkozitásától függ [17] [125]. Esetemben az MTZ alkalmazott

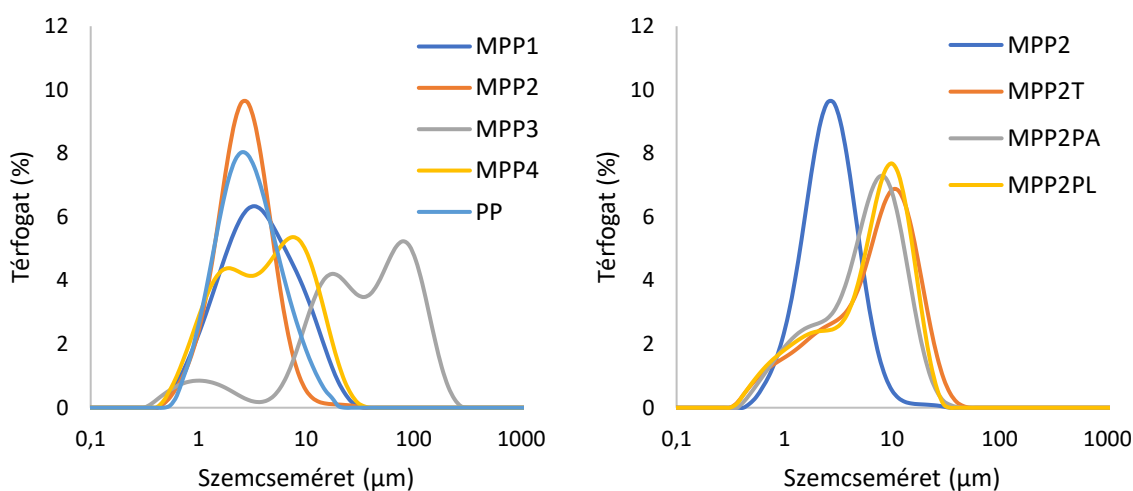
koncentrációja elérte a vízben való oldhatósági határát, ami azt jelenti, hogy a párolgás során hirtelen túltelítettség következett be, amely az MTZ kristályosodását okozta, mielőtt a polimer megszilárdulhatott volna, így az MTZ nem tudott kapszulázódni a polimerbe. A polimer inkább szárítási segédanyagként működött, mintegy elfedte az MTZ kedvezőtlen száradási tulajdonságait. A párolgási sebesség a szárítási hőmérséklettől is függ. Az MH2 és MH3 kísérletben különböző szárítási hőmérsékletet alkalmaztam, 120, illetve 100°C-ot. Az MTZ koncentrációja 0,5 (m/m)% volt, azaz az oldhatósági határérték alatt, és a HPMC:MTZ arány is magasabb volt, mint az MH1 kísérletben. A 4. ábra (C) esetében (MH2) apró MTZ-kristályok is megfigyelhetők a mikrokapszulák felületén, míg az 4. ábra (D) (MH3) csak polimer mikrokapszulákat mutat, ami arra utal, hogy az MTZ sikeresen kapszulázódott. A 120°C-os szárítólevegő hőmérséklet esetén a párolgási sebesség nagyobb, mint 100 °C-os hőmérsékletet alkalmazva, ami a hatóanyag gyorsabb kristályosodását is eredményezte az oldatcseppekből, és nem hagyott elég időt az MTZ diffúziójára a polimer belsejébe.

Az eljárás gazdaságossága szempontjából fontos a hozam és a kapszulázás hatékonysága is. Az MH4 - MH8 kísérletek során a szárítási hőmérsékletet és az áramlási sebességet különböző kombinációkban alkalmaztam: $T_{be} = 100$ és 120°C , $V_{levegő} = 120, 100$ és 90 l/perc. Az oldatok koncentrációját rögzítettem (lásd a részleteket az 1. táblázatban). A 120°C-os bemeneti hőmérsékletet használva a levegő áramlási sebességének csökkentésével jelentősen megnőtt a kapszulázási hatékonyság és a hozam (MH4 - MH6 minták, 2. táblázat). A részecskeméret is nőtt, $6,36 \mu\text{m}$ -ről $10,38 \mu\text{m}$ -re. A 100°C hőmérsékletű belépő levegős kísérletek nem mutattak nagyfokú különbséget a két hatékonyságban 90, illetve 120 l/perc áramlási sebességgel (MH7 és MH8 minták). A H kísérletben a HPMC polimert szintén 1,0 (m/m)% koncentrációban alkalmaztam. A minták legnagyobb hozama és a legkisebb szemcsemérete nagyon közel volt a szárított H minta hozamához és méretéhez, azaz a tiszta polimerre kapott értékekhez.

A nano porlasztva szárítás folyamatában az alkalmazható polimer koncentráció-tartománya korlátozott, mivel a piezoelektromos porlasztófej miatt meghatározott a maximális viszkozitás. Az MH9 kísérletben a működési határt 2,0 (m/m)%-os HPMC koncentrációval, azaz 4,00 mPa*s viszkozitással (25°C-on) értem el. A hőmérsékletet is 120°C-ra kellett állítanom, ami magasabb porlasztófej hőmérsékletet eredményezett, ennek megfelelően csökkent a viszkozitás a porlasztás során. Az MH10 kísérletben az MTZ koncentrációját 0,75 (m/m)% értékre növeltem, a kapszulázási hatékonyság és a hozam még

magasabb volt, mint az MH3 kísérletben használt 0,5 (m/m)% MTZ alkalmazásával. A működési paraméterek nem mutattak valódi hatást a részecskeméretre, kivéve az MH9 kísérletet, ahol az oldat magas viszkozitása 20 µm feletti részecskeméretet okozott. A HPMC-vel végzett kísérletek azt mutatták, hogy 100°C bemeneti hőmérséklet és 90 l/perc szárítólevegő áramlási sebesség biztosította a legnagyobb kapszulázási hatékonyságot és hozamot (lásd a 2. táblázatot), ezért a PVP-vel végzett kísérleteket rögzített bemeneti hőmérsékleten (100°C) és szárítólevegő áramlási sebességgel (90 l/perc) végeztem.

A PVP szélesebb polimerkoncentráció tartományban alkalmazható, mivel a viszkozitása a HPMC-nél jóval kisebb azonos koncentrációjú oldatnál. Az MPP1 - MPP4 kísérletekben a PVP koncentrációja 5,0; 2,5 és 1,5 (m/m)%, az MTZ koncentrációja pedig 0,75 és 0,5 (m/m)% volt. Fontos továbbá, hogy ne csak az oldat összkoncentrációját, hanem a PVP:MTZ arányt is figyelembe vegyük a szárítandó oldatokban. A kapszulázási hatékonyság minden esetben 90% feletti volt. Meglepő módon az MPP1 terméknel ez az érték 100% fölött volt, azaz a termékben feldúsult az MTZ. Ennek az anomáliának az oka az alkalmazott magas polimerarány, ami miatt nagyobb mennyiségű polimer távozott a szárítólevegővel anélkül, hogy az elektrosztatikus kollektor összegyűjtötte volna. Az MPP3 kísérletben a hozam csak 16,9% volt, és a szemcseméret is a többi termékhez képest nagy lett (44,7 µm. lásd a 2. táblázatban). A PVP:MTZ arány 2:1 volt, ami nem volt elegendő az MTZ kedvezőtlen szárítási tulajdonságainak elfedésére, hasonlóan az M kísérlethez. Az MPP4 kísérletben a PVP:MTZ arányt 3:1-re növelve a hozam és a részecskeméret hasonló volt az MPP2 kísérlethez. A szemcseméret-eloszlást is figyelembe véve (5. ábra (A)), az egyes PVP-polimerrel végzett kísérletek között némi különbség figyelhető meg. Az alacsonyabb PVP:MTZ arányú minták bimodális eloszlást mutattak, ami az MTZ hatását mutatja (MPP3 és MPP4 minták). A hozam a polimer koncentrációjától függött, nagyobb koncentrációja nagyobb hozamot eredményezett.



A

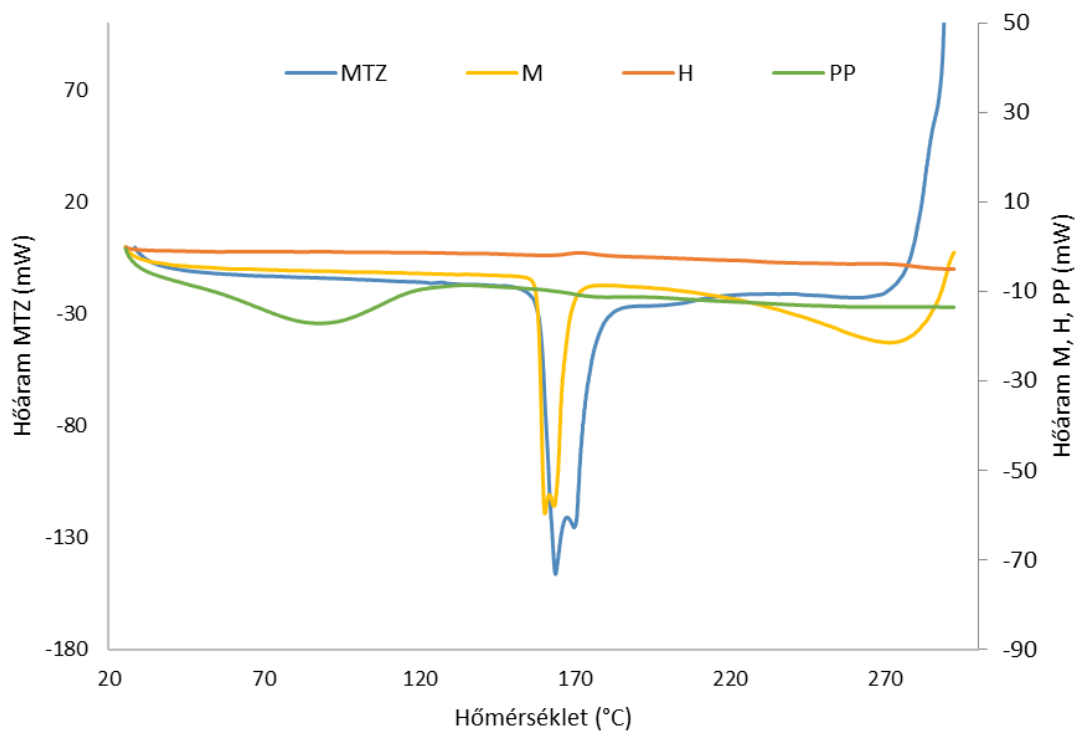
B

5. ábra: Szárított PVP hordozó (PP) és PVP-MTZ termékek (A), illetve Tween 80 (MPP2T), PVA (MPP2PA) és Pluronic F68 (MPP2PL) adalékanyagok jelenlétében szárított PVP-MTZ kompozitok (B) szemcseméret-eloszlása

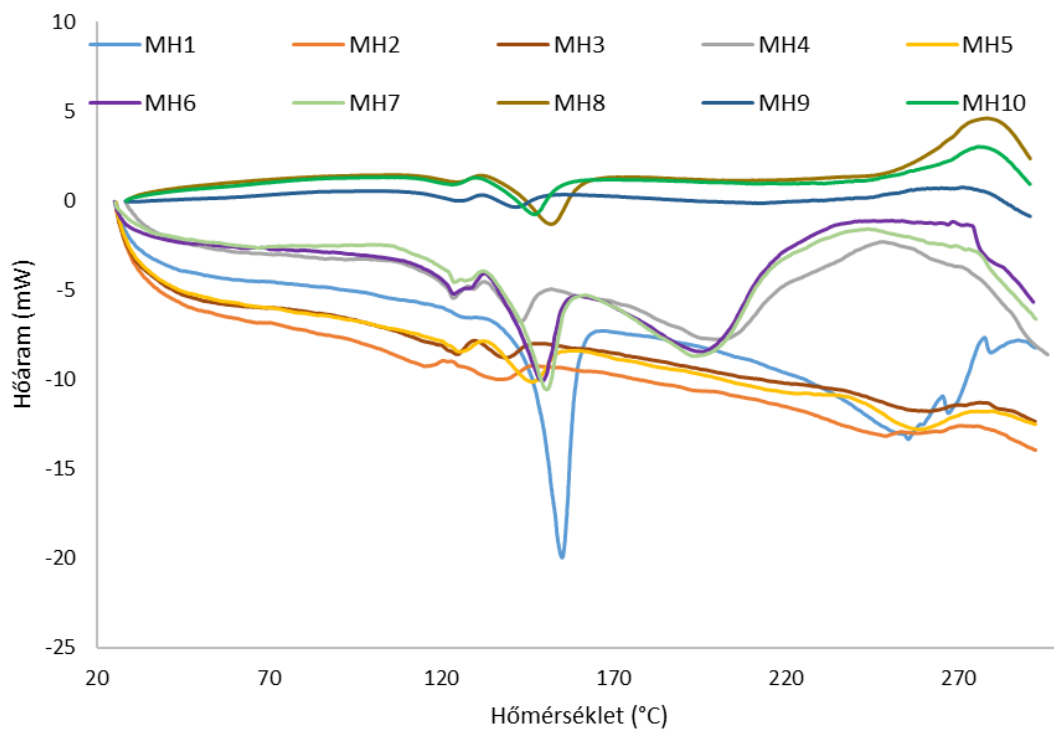
Az adalékok, mint felületaktív anyagok jelentősen megváltoztathatják az oldat jellemzőit a szárítás során, és ez befolyásolhatja a gyógyszer kioldódási profilját is. Az MPP2 kísérlettel megegyező MTZ és polimer koncentrációjú, MPP2_T, MPP2_{PA} és MPP2_{PL} kísérleteket végeztem, különböző adalékanyagokat használva 0,1 (m/m)%-os koncentrációban, mint Tween 80, PVA és Pluronic F68. A kísérletek során felületaktív segédanyagokat használva azt tapasztaltam, hogy a kapszulázási hatékonyság nem változott jelentősen. A részecskeméret növekedett, és a méreteloszlások nagyon hasonlóak voltak mindhárom kísérletben, amint azt az 5. ábra (B) mutatja. A hozam az MPP2_{PA} és az MPP2_{PL} kísérletben 15%-kal, illetve 13%-kal nőtt az MPP2 mintához képest. A felületaktív anyag megfelelő kiválasztása megkönnyítheti a termék lekaparását/gyűjtését a gyűjtő elektródfelületről, ami nagyobb hozamot eredményez. A PVP-vel végzett kísérletekben a maximális elérhető hozam 78,8% volt (PP kísérlet), ahol a polimert adalékok nélkül szárítottam, ami szintén az MTZ kedvezőtlen tulajdonságára utal a szárítás során.

6.1.2 Oldatból szárított MTZ tartalmú minták termoanalitikai és szerkezeti vizsgálatai

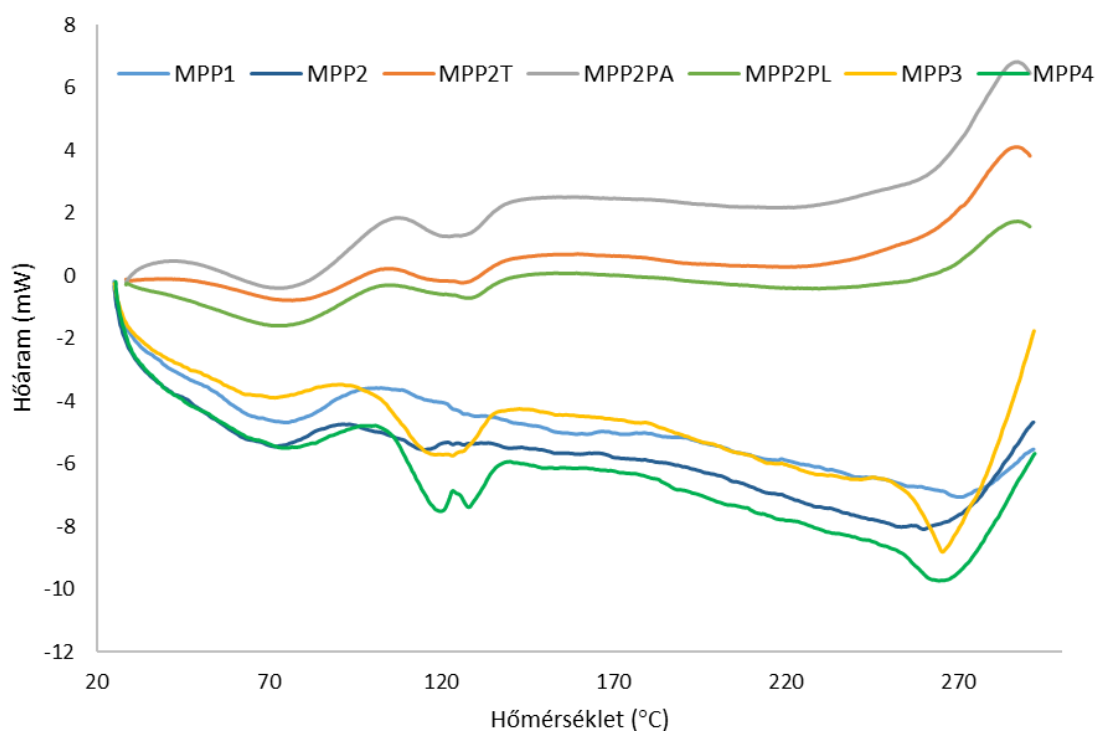
A termoanalitikai mérések során kapott differenciális pásztázó kalorimetria (DSC)-görbék azt mutatják, hogy a polimerekkel szárított minták (lásd 6. ábra (B) és (C)) más olvadáspontúak, mint a kiindulási MTZ vagy a szárított M minta (lásd 6. ábra (A)). Az MTZ és az M DSC görbéjén két, egymást átfedő endoterm csúcs látható: az első éles csúcs 159,7 és 174,7°C között az MTZ olvadásának felel meg, míg a második, kisebb és szélesebb csúcs az olvadt anyag bomlásának. A szárított minták többségében olvadási endotermát láthatunk, ami azt jelzi, hogy a kapszulázott MTZ kristályos állapotban van az amorf polimerhordozóban (lásd 6. ábra (B, C)). A hatóanyag-tartalmat, az onset és offset hőmérsékleteket, valamint az olvadási entalpiákat a 3. táblázat foglalja össze. Az MTZ és az M minta 159,7-174,7°C, illetve 157,5-166,3°C között olvad (az amerikai gyógyszerkönyv szerint az MTZ olvadáspontja 159-163°C között van [126]), míg ez az olvadási intervallum a polimerrel szárított minták esetében jóval alacsonyabb hőmérsékletnél figyelhető meg. A szárított minták a hatóanyag és a polimer(ek) kompozit anyagai, azaz szilárd diszperziók. A szilárd diszperziók különböző osztályozása lelhető fel az irodalomban. Teja és munkatársai [127] a szilárd diszperziókat három nagyobb csoportba sorolják: eutektikus keverékek, szilárd oldatok és finom mikrokristályos diszperziók. A szilárd oldatokat további osztályokra bontják: szubsztitúciós szilárd oldatok, intersticiális szilárd oldatok és amorf szilárd oldatok. A következő részben, a 2.3. fejezetben hivatkozott Meng-féle osztályozást alkalmazom, mivel a hatóanyag esetében lényeges, hogy amorf, vagy pedig molekuláris diszpergált formáról van-e szó. Az olvadáspont csökkenés jelenségének értelmezéséhez a kiválasztott HPMC polimert tartalmazó minták termikus adatait (olvadási intervallumok és entalpiák) értékeltem ki és összehasonlítottam a por-röntgen-diffrakciós és TEM felvételekből kapott eredményekkel.



A



B



C

6. ábra: MTZ, M, H és PP (A), HPMC (B) és PVP (C) polimerekkel készült minták DSC görbéi

3. táblázat: Az MTZ és a kiválasztott szárított termékek kalorimetriai adatai

Mintajel	C _{MTZ} , %	Onset, °C	Offset, °C	1. csúcs, °C	2. csúcs, °C	Teljes olvadási entalpia, J/g
MTZ	100,0	159,7	174,7	163,8	-	158,6
M	95,9	157,5	166,3	160,3	-	178,0
MH1*	50,0	120,1	159,0	126,3	154,9	69,1
MH2*	24,3	99,1	145,6	114,9	136,0	22,1
MH3*	18,9	111,1	145,3	124,5	138,3	18,0
MH4*	18,2	119,5	147,3	123,3	142,9	14,5
MH5*	24,8	115,5	153,0	125,1	146,3	32,6
MH6*	28,4	119,6	155,5	123,4	149,1	36,7
MH7*	30,3	108,8	156,1	123,4	150,4	38,0

Mintajel	C _{MTZ} , %	Onset, °C	Offset, °C	1. csúcs, °C	2. csúcs, °C	Teljes olvadási entalpia, J/g
MH8*	29,9	114,4	160,0	124,6	151,8	39,5
MH9*	18,0	111,4	148,8	125,0	141,3	17,4
MH10*	27,4	111,7	154,2	123,1	146,9	28,5
MPP1**	14,5	-	-	-	-	-
MPP2**	21,2	-	-	-	-	-
MPP3	32,4	107,4	135,4	118,0	-	20,9
MPP4	24,2	105,2	136,9	119,4	-	19,2
MPP2 _T	21,3	108,1	139,1	126,9	-	13,2
MPP2 _{PA}	21,7	111,3	138,1	127,1	-	14,4
MPP2 _{PL}	20,9	108,9	138,8	128,6	-	12,0

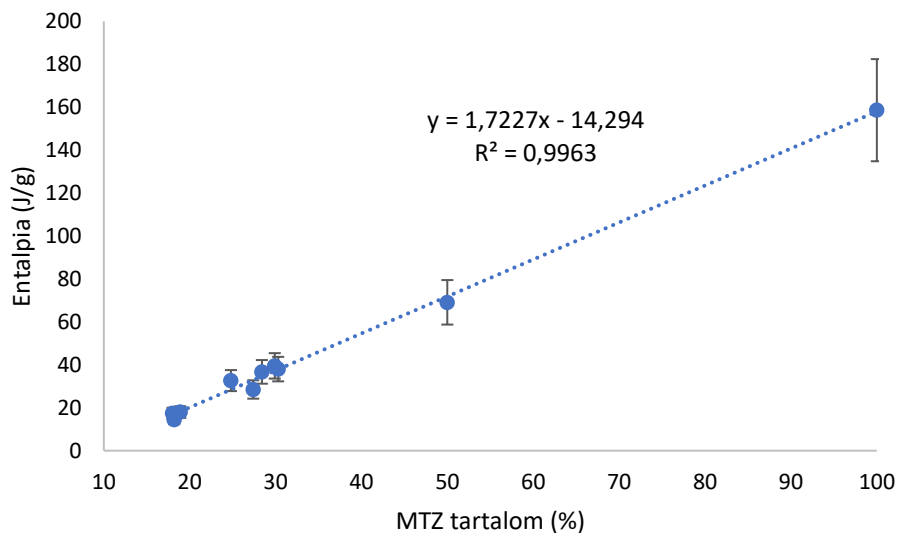
* A HPMC tartalmú minták esetében, a 1. csúcs onset és 2. csúcs offset értékeket listáztam a táblázatban

** Nem megfelelő illesztés

A HPMC-vel végzett kísérletekben a kiválasztott minták két endoterm csúcsot mutatnak 108,84 és 160,03°C között (6. ábra (B)). Ha a teljes olvadási entalpia értékeket (amelyeket a két egymást követő endoterm entalpiájának összeadásával kapok) a hatóanyag-tartalom függvényében ábrázolom (7. ábra), egy egyenes vonal kapható 15%-os hibasávval, ami azt mutatja, hogy a teljes entalpia korrelál a minták MTZ-tartalmával. Az első és a második olvadási csúcs entalpiáját összehasonlítva, az összértékben való arányuk minden egyes kísérlet során változik (4. táblázat). Az MH2, MH3, MH10 minták szárításakor a megnövekedett porlasztási arány miatt a kilépő hőmérséklet megváltozott, így ezek a minták nem kerültek bele a táblázatba. Több cikkben is tárgyalták, hogy a nanorészecskék (főként fémek esetében) olvadási hőmérséklete függ a részecskemérettől [128] [129]. Feltételezve, hogy az olvadáspont csökkenését a kristályméret csökkenése okozza, az első endoterma a kisebb kristályok olvadásának felel meg, míg a második nagyobb endoterma a nagyobb kristályfrakció olvadásának eredménye. Így az első és a második csúcs arányát tekintve a nagyobb arány a kisebb kristályok nagyobb számát jelenti. Ennek oka a különböző szárítási paraméterekkel magyarázható. Mint a 2.2 fejezetben említettem, a száradást két folyamat sebessége határozza meg: az oldószer elpárolgása miatt töményedik az oldat elérve a telítési koncentrációt, mely a termék szilárdulásához vezet, valamint a kialakult koncentráció

különbség és a csepp felületének összehúzódása anyagáramlást, diffúziót eredményez. A szilárdulás és a diffúziós sebesség aránya a következőktől függ:

- az anyag koncentrációja az oldatokban (az oldhatóság tekintetében),
- az oldatok viszkozitása,
- a belépő hőmérséklet és a légáramlás alapján meghatározott szárítási hőmérséklet.



7. ábra: Összes olvadási entalpia vs. HPMC polimert tartalmazó minták hatóanyag-tartalma (15%-os hibasáv)

4. táblázat: A kiválasztott HPMC polimerrel végzett kísérletek olvadási entalpia értékei

Mintajel	1. csúcs entalpia, J/g	2. csúcs entalpia, J/g	1. csúcs/2. csúcs entalpia arány
MH9	7,3	10,1	0,72
MH4	5,9	8,6	0,69
MH5	11,9	20,7	0,57
MH6	8,0	28,6	0,28
MH7	8,2	29,8	0,28
MH8	3,9	35,6	0,11
MH1	1,5	67,6	0,02

A részecskeképződést a 8. ábra szemlélteti. A legalacsonyabb első és a második entalpia csúcs-arányt, méghozzá 0,02-t az MH1 minta esetében kaptam. Az MTZ koncentrációja az oldatban 1,0 (m/m)% volt az oldhatósági határértékre állítva. A kristályosodás nagyon gyorsan lezajlott, és a nagyobb méretű kristályok többsége a polimerszemcséken kívülre nőtt (4. ábra (B)). A legnagyobb arányt az MH9 mintánál értem el 0,723-as értékkel, ahol a legnagyobb polimer koncentrációt (2,0 (m/m)%) alkalmaztam, ami a kisebb kristályok kialakulásának kedvez. A polimer koncentráció, azaz az oldat viszkozitásának növelése alacsonyabb diffúziós együtthatót eredményezett, amely ugyancsak a kisebb kristályok kialakulását eredményezte. A többi esetben a szilárdulás és a diffúzió sebességének arányát elsősorban a szárítási hőmérséklet határozta meg. Minél magasabb volt a hőmérséklet, annál gyorsabban szilárdultak a részecskék, és a diffúzió gátoltta vált, így kisebb kristályok keletkeztek. Továbbá a szárítólevegő áramlási sebessége is befolyásolta a szilárdulás és a diffúzió arányát: a nagyobb áramlási sebesség rövidebb párolgási időt vont maga után a magasabb kimeneti hőmérsékleten, ami szintén kisebb kristályokat eredményezett. Ennek eredményeként az MH4 (120 °C, 120 l/perc), az MH5 (120 °C, 100 l/perc) és az MH6 (120 °C, 90 l/perc) minták következnek a sorban az entalpia arányok tekintetében. Ezeket az MH7 (100 °C, 120 l/perc) és az MH8 (100 °C, 90 l/perc) minták követik.

Mivel a két csúcs aránya teljes mértékben korrelál a kristallit méretekkkel, melyek a szárítási paraméterek alapján várhatóak, alátámasztja az elméletemet, hogy a kristályméret-csökkenés okozza az olvadáspont csökkenést.

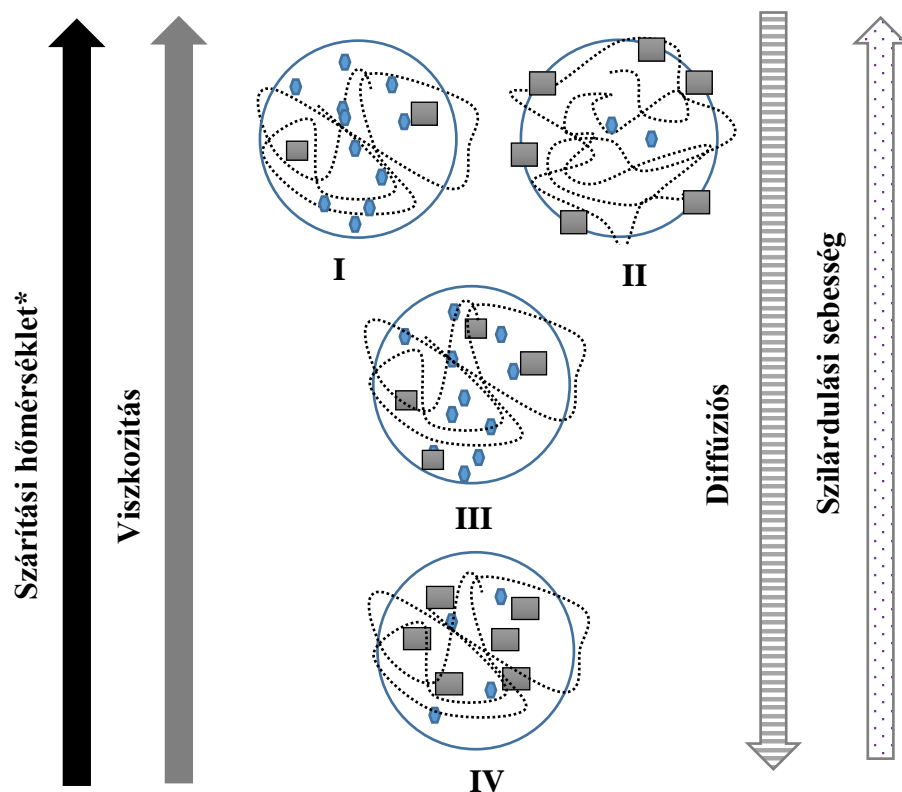
Az olvadáspont csökkenést több dolog is kiválthatja, így ezeket is számba vettem. Az eutektikum két vagy több elem, vagy vegyi anyag elegye. Egy eutektikus rendszer csak abban az esetben alakul ki, ha az összetevők között egy bizonyos arány van, tehát van olyan összetétele, amely a tiszta komponensek olvadáspontjánál alacsonyabb hőmérsékleten olvad meg. Esetemben a HPMC tartalmú mintákat vizsgálva, melyekben csak a hatóanyag és a polimer van jelen, a legkisebb és legnagyobb hatóanyag-tartalmú mintákat (MH1: 50% MTZ-tartalom, MH9: 18% MTZ-tartalom) tekintve elmondható, hogy az első olvadási endotermáik (MH1: 1. csúcs: 126,3 °C, MH9: 1. csúcs: 125,0 °C) közel ugyanott vannak, tehát nem beszélhetünk eutektikus pontról.

Az alkalmazott polimerek üvegesedési pontja sem jelenhet meg a vizsgálati eredményekben, mivel irodalmak szerint a HPMC E5 üvegesedése 170-180 °C-nál jelentkezik, a PVP K30 üvegesedése pedig 149°C-nál [130]. A szárítás során a szemcsék

nem érhetik el ezt a hőmérsékletet, mivel a belépő levegő maximális hőmérséklete is csupán 120 °C, és a szemcsék a szárítás esetében sokkal kisebb hőmérsékletet érnek el az oldószer párolgása miatt fellépő hőelvonás miatt.

A szakirodalomban már vizsgálták a kristályos hatóanyagok és amorf polimerek keverékeit a Flory-Huggins rácselmélet alapján [131]. A kísérletekben tiszta kristályos hatóanyagot fizikailag keverték össze tiszta polimerrel, illetve a hatóanyag amorf molekuláris szintű szilárd diszperziójával polimerben. A DSC mérések eredményeként olvadáspont csökkenést tapasztaltak. Megállapításaik alapján a bináris hatóanyag-polimer rendszerek általában akkor tekinthetők elegyedőnek, ha egy adott feldolgozási művelet, például olvadékextrudálás, porlasztva szárítás vagy fagyasztva szárítás után egyetlen üvegesedési hőmérséklet létezik.

Kísérleteimben, főként a HPMC tartalmú minták esetében, két jól elkülönülő olvadáspontot figyeltem meg. Azért sem valószínű, hogy a polimer „beszennyezi” a hatóanyag kristályokat és az okozná az olvadáspont csökkenést, mert a hatóanyag egy bizonyos affinitással rendelkezik mind saját anyagához, mind a polimerhez. Amennyiben a szennyezés okozná az olvadáspont csökkenést, úgy mind a néhány tíz, mind a néhány száz nanométer méretű kristályoknak ugyanazon hőmérsékleten kellene olvadniuk. Ez is alátámasztja azon elméletemet, hogy az olvadáspont csökkenés jelenségét esetemben a krisztallit méret csökkenés okozza. Ezen felül az egyik mintámmal azonos összetételű keveréket is készítettünk. Mikor a hatóanyagot és polimert fizikailag összekevertük, az olvadáspontja 160,5 °C-nak adódott (az eredeti hatóanyag olvadáspontja 163,8 °C, a hordozó nélkül szárított MTZ olvadáspontja 160,3 °C). Ezen felül elkészítettük ismét az adott összetételt, de a keveréket mozsárban jól össze is dolgoztuk. Ebben az esetben is 159,7 °C-nak adódott az olvadáspont. Mivel nem csökkent az olvadáspont, így kijelenthetjük, hogy nem az anyagok keveréke okozza a jelenséget.



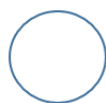
I: magas szárítási hőmérséklet és/vagy magas viszkozitás (MH4, MH9)

II: magas szárítási hőmérséklet, magas MTZ koncentráció, közel az oldhatósági határához (MH1)

III: közepes szárítási hőmérséklet és/vagy közepes viszkozitás (MH6, MH7)

IV: alacsony szárítási hőmérséklet és/vagy alacsony viszkozitás (MH10, MH8)

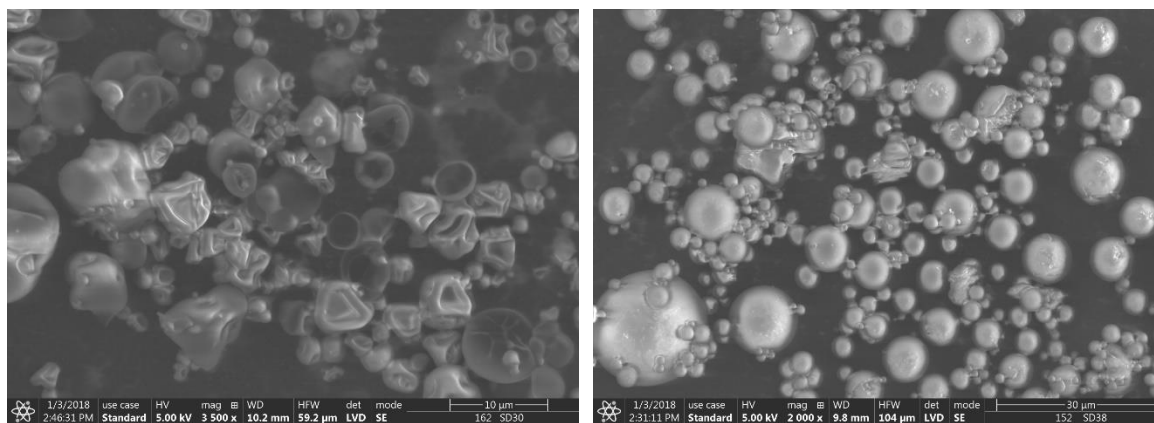
*a szárítási hőmérsékletet meghatározza a belépő hőmérséklet és a levegő áramlási sebessége



mikrorészecske polimer kristály méret <100 nm kristály méret >100 nm

8. ábra: Kristályképződés porlasztva szárítás közben, a kristályméret függése a formulálási változóktól, továbbá a diffúzió és a szilárdulás sebességétől

A PVP tartalmú minták esetében a két különböző olvadáspont nem különült el egyértelműen a DSC görbéken. Ennek oka lehet az MTZ és a HPMC, illetve a PVP eltérő kölcsönhatása, illetve a polimerek eltérő szilárdulási folyamata (9. ábra): a HPMC polimerekkel a részecskék alakja összeesett gömb, a PVP kompozitoké pedig többnyire szabályos gömb alakú volt.



A

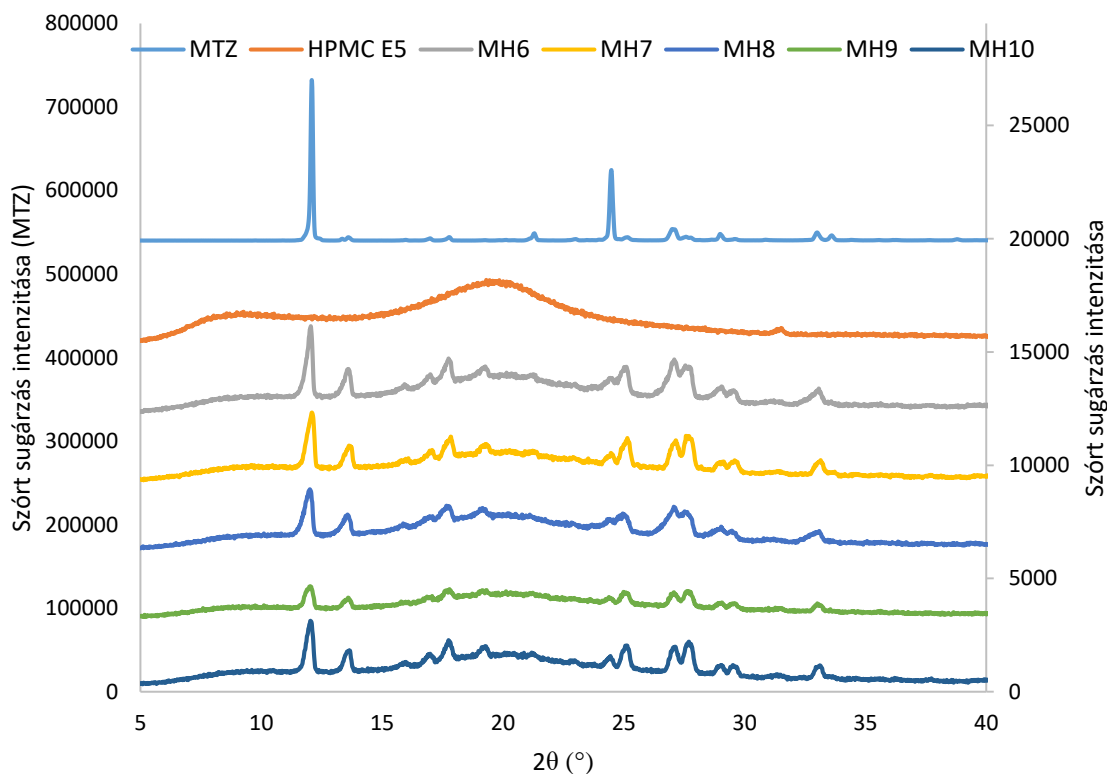
B

9. ábra: Nano porlasztva szárított HPMC-MTZ (MH1) (A) és PVP-MTZ (MPP1) (B) szemcsék morfológiája

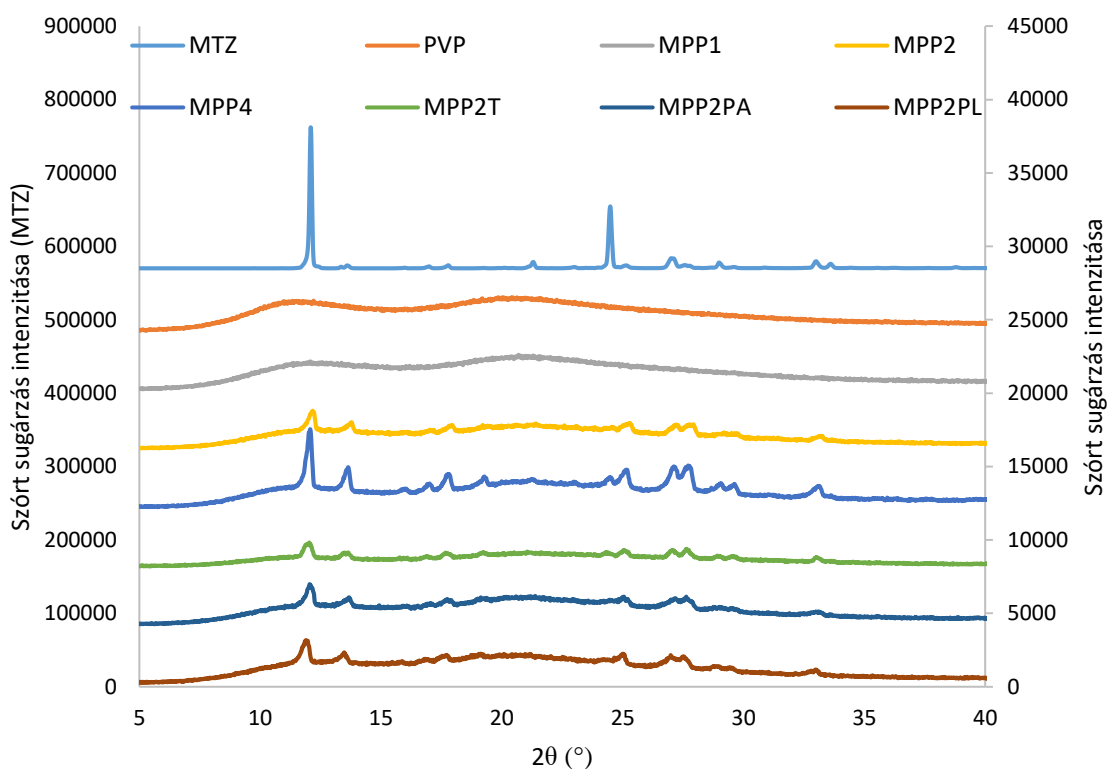
A kristályosság fokát (a szemcse kristályos része százalékban kifejezve) a hatóanyag-tartalomhoz viszonyítva vizsgáltam, így kapva meg, hogy a szemcsében lévő hatóanyag-tartalom hány százaléka kristályosodott ki (adatok az 5. táblázatban). A hatóanyag-tartalomhoz viszonyítva az MH4 minta adta a legalacsonyabb kristályossági fokot (50,2%), míg az MH1 minta a legmagasabbat (87,1%). Az MH1 minta esetében ez az arány magas, a polimerhez képest viszonylag nagy mennyiségű hatóanyag miatt, így az MTZ-nek csak kis hányada lett molekulárisan diszpergálva. Az MH4 minta esetében ez az arány a legalacsonyabb, mert a hatóanyag a szárítás során- a korábbi tapasztalatok alapján- a szemcsék felületén is kristályosodott a magas hőmérséklet miatt és a magas levegő áramlási sebesség végett a felületen képződött hatóanyag kristályok elsodródtek, így nagyobb mennyiségű molekulárisan diszpergált MTZ-t tartalmazott a képződött szemcse a kristályos hatóanyag veszteség miatt. A PVP-t tartalmazó minták kristályossági foka 35,0 és 50,0% között változott (az MPP1 és MPP2 mintákra nincs adat a nem megfelelő illesztés miatt). Ennek oka az volt, hogy a PVP polimert kisebb viszkozitása miatt nagyobb mennyiségben alkalmaztam, a polimer aránya magasabb volt, mint a HPMC tartalmú minták esetében. Ha csak a kristályosság mértékét veszem figyelembe, akkor értéke 9,1%-ról (MH4) 43,6%-ra (MH1), illetve 7,6%-ról (MPP2PL) 13,2%-ra (MPP4) nőtt a HPMC-t, illetve PVP-t tartalmazó mintáknál (nem nézve MPP1 és MPP2 mintákat).

A DSC-görbék azt mutatták, hogy az MTZ-nek jól meghatározott olvadáspontja van a mintákban, azaz a hatóanyag részben kristályos állapotban egy amorf polimerbe volt

beágyazva, amely szilárd diszperziós formát biztosított. A por-röntgen-diffrakciós eredmények szintén megerősítették az MTZ kristályos állapotát (lásd 10. ábra (A) és (B)), kivéve az MPP1 mintát, ahol az MTZ-tartalom a legalacsonyabb. A kiindulási tiszta MTZ-hez képest a csúcsok kiszélesedése is megfigyelhető (pl. 11. ábra az MPP4 minta esetében), az eredményeket az 5. táblázat tartalmazza a kiválasztott MTZ-termékek esetében. A csúcs kiszélesedésének lehetséges oka a kristályméret csökkenése az eredeti, tiszta MTZ-hez képest [132] [133]. Amint azt korábban tárgyaltam, a szárított minták DSC vizsgálatának eredményei alapján az eredeti MTZ-hez képest csökkent olvadáspontot mutattak a minták. A kristályméret csökkenése csökkentheti az olvadáspontot, ahogy azt Roumanille és munkatársai [134] is tárgyalták bizmut-oxalát nanorészecskék esetében. A Scherrer-egyenlet a röntgendiffrakcióban és a krisztallográfiában alkalmazott képlet, amely a szilárd anyagban lévő szubmikrométeres krisztallitok méretét a diffrakciós minta csúcsának kiszélesedéséhez viszonyítja. A Scherrer-egyenlet szerint számított koherens szórású doménméretek 19 - 87 nm közötti tartományba esnek (6. táblázat), amit a TEM mérési eredmények is megerősítettek.

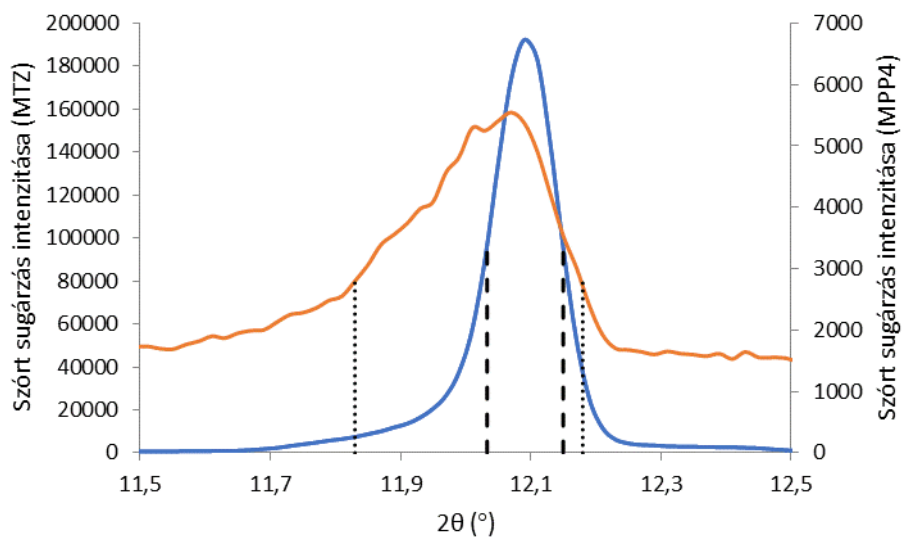


A



B

10. ábra: HPMC (A) és PVP (B) polimerekkel végzett kísérletek röntgendiffrakciós görbéi



11. ábra: Az MPP4 kísérlet csúcshéledése (MTZ: kék vonal, MPP4: narancssárga vonal)

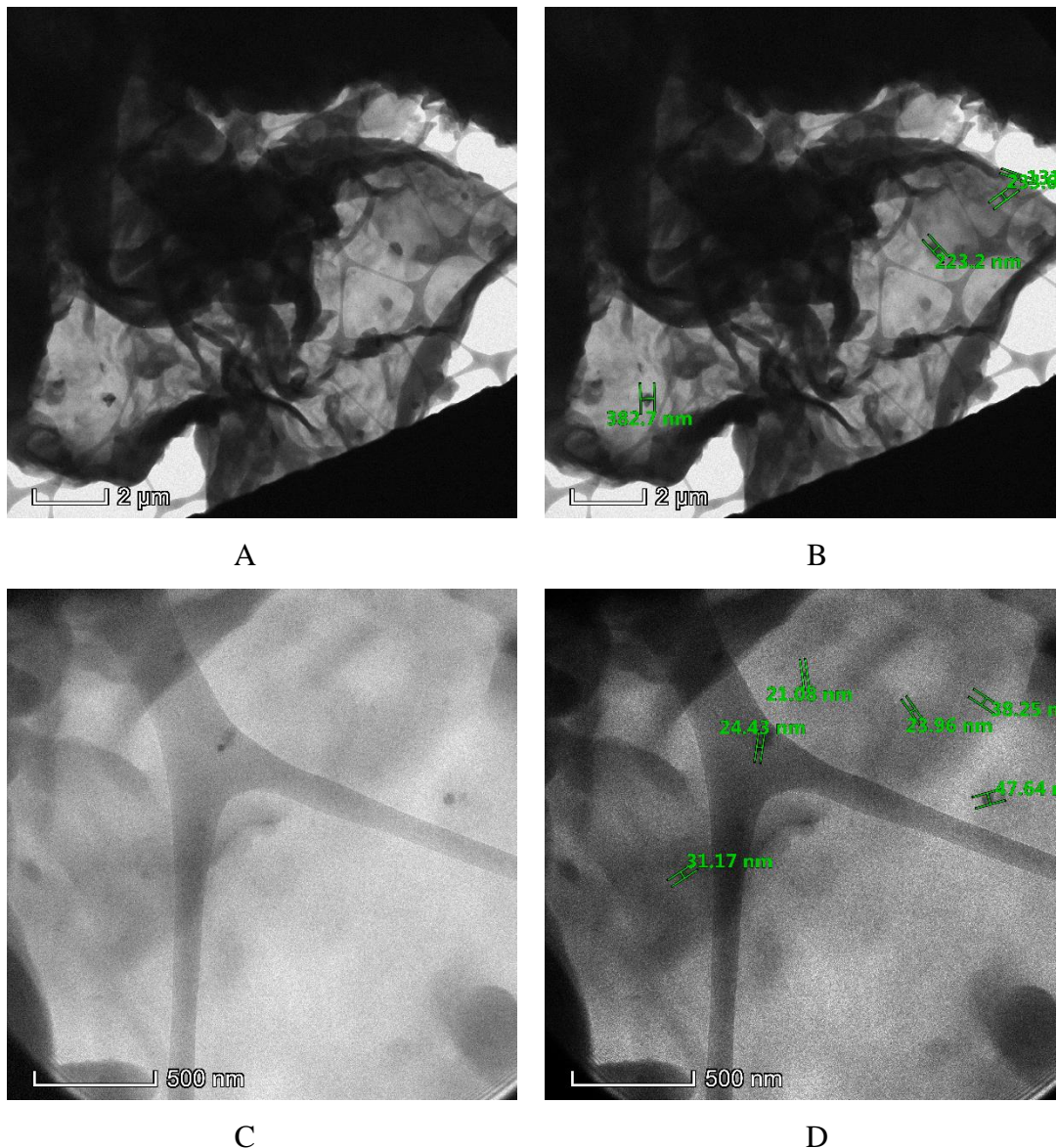
5. táblázat: A kiválasztott HPMC polimerrel végzett kísérletek termékeinek kristályossági foka

Mintajel	Kristályossági fok, %	Kristályossági fok / MTZ tartalom, %
MTZ	100,0	100,0
MH1	43,6	87,1
MH2	13,9	57,3
MH3	11,4	60,2
MH4	9,1	50,2
MH5	20,6	83,0
MH6	23,1	81,4
MH7	24,0	79,2
MH8	24,9	83,4
MH9	11,0	61,0
MH10	17,9	65,5
MPP1*	-	-
MPP2*	-	-
MPP3	13,2	40,3
MPP4	12,1	50,0
MPP2 _T	8,3	37,8
MPP2 _{PA}	9,0	40,6
MPP2 _{PL}	7,6	35,0

*Nem megfelelő illesztés

Az MH2 mintáról készült TEM-felvételeket a 12. ábra szemlélteti. Mivel a nagy energiájú elektronok fókuszált sugárnyalábja a legtöbb vizsgált mintát károsította, megbízható képeket csak az MH2 mintáról készítettünk. A kis MTZ-kristályok sötét foltokként jelentek meg, mivel a kristályok sokkal több elektront szórnak, mint az amorf polimer, amely nem rendelkezik hosszú távú rendezettséggel. A 12. ábra (A) és (B) mutatja kisebb nagyításban, hogy a kristályok mérete 200-400 nm közötti átmérőjű volt. Nagyobb nagyításban kisebb MTZ kristályok váltak láthatóvá (12. ábra (C) és (D)), ezek mérete 20 - 50 nm között volt, ami jó összhangban van a röntgenmérésekből kapott számított doménméretekkel (az

adatokat az 6. táblázat tartalmazza). Ezen eredmények alapján arra következtethetünk, hogy a porlasztva szárított MTZ-polimer kompozit termékek szilárd diszperziók, amelyekben a hatóanyag kristályos és molekulárisan diszpergált formában volt eloszlva a polimer mátrixban. A méretstabilizált nanoszerkezetű gyógyszer-mikroszemcséket gyakran két vagy több egymást követő lépéssel állítják elő, pl. ahogyan arról Hu és munkatársai [135] beszámoltak: nanoprecipitációt követően, közvetlen porlasztva szárítással nanoformulált budesonid-mannit kompozit mikroszemcséket állítottak elő. Ezzel szemben a kísérleteimben a nanoformulálást egylépéses porlasztva szárítási eljárással valósítottam meg.



12. ábra: Az MH2 kísérlet TEM-képei két különböző nagyításban (kisebb A és B, nagyobb C és D)

**6. táblázat: HPMC és PVP polimerrel készült kiválasztott minták
röntgendiffrakciós adatai**

Mintajel	2 θ , °	FWHM*, °	Domén méret, nm	2 θ , °	FWHM*, °	Domén méret, nm	2 θ , °	FWHM*, °	Domén méret, nm
MTZ	12,081	0,103	-	13,601	0,166	-	32,979	0,189	-
MH6	11,994	0,264	49,6	13,552	0,311	55,2	32,950	0,620	19,2
MH7	12,042	0,291	42,5	13,609	0,327	49,7	33,068	0,388	41,6
MH9	11,976	0,326	35,8	13,553	0,319	52,3	33,022	0,346	52,8
MPP4	12,019	0,243	57,1	13,584	0,258	87,0	33,014	0,558	22,5

*FWHM: teljes szélesség a maximum felénél

6.1.3 Összefoglalás

Jelen munkában az MTZ hatóanyagot nano porlasztva szárítási technológiával oldatokból HPMC és PVP polimerekbe kapszuláztam. A hatóanyag és a polimer koncentrációja, valamint ezek egymáshoz viszonyított aránya jelentősen befolyásolta az eljárás megvalósíthatóságát, mivel a polimer koncentrációja határozza meg az oldat viszkozitását. A szárítás során a szilárdulás és a diffúzió egyidőben zajló folyamatok, míg a termék morfológiája ezeknek a folyamatoknak az arányától függött, pl. az MTZ-t nem sikerült teljesen bezárni a polimer mátrixba, amikor koncentrációját az oldhatósági határra állítottam. A mikrométer méretű szárított termékekben a kapszulázott MTZ részlegesen kristályos és molekulárisan diszpergált formában volt mindkét polimerben, amint azt DSC és por-röntgen-diffrakciós mérések is megerősítettek. A kristályosság foka HPMC polimer jelenlétében a gyógyszer tartalomhoz viszonyítva 50,2-87,1%, valamint 35,0-50,0% tartományban változott a PVP kompozitokban az oldat összetételétől és az eljárás körülményeitől függően. A HPMC tartalmú minták kristályos állapotát vizsgáltam, hogy információt kapjak a kompozitok szerkezetéről. Az MH mintákban két endoterm csúcs volt jelen 99,1 és 160,0°C között, ami az MTZ olvadási folyamatának tulajdonítható. Az első és második olvadási endoterm csúcs aránya a szárítási körülmények függvényében változott. A nagyobb párolgási sebesség az első és a második csúcs nagyobb arányát eredményezte, ami valószínűleg a kristályméret csökkenéséhez köthető, ami az olvadáspont mérséklését eredményezi. Ezt a feltevést támasztotta alá a por-röntgen-diffrakciós mérés során megfigyelt csúcshéledés. A TEM-felvételeken nagyobb kristályok (200-400 nm) és jóval

kisebb (20-50 nm) kristályok voltak láthatók, amelyek jó korrelációban állnak a por-röntgen-diffrakciós adatok alapján számított koherens szórás domén méretekkkel. A DSC, por-röntgen-diffrakció és TEM analízis alátámasztotta azt a feltételezést, hogy az MTZ-polimer kompozitok nanostrukturált szilárd diszperziók voltak, amelyben a nanométer méretű kristályok és a hatóanyag molekulárisan diszpergált frakciója eloszlik az amorf polimer mátrixban. Teja és munkatársai osztályozása szerint [127] az MTZ tartalmú kompozit minták a mikrokristályos diszperzió és amorf szilárd oldat kategóriákba tartoznak. A hatóanyagok stabil nanoformulációban tartása kihívás, amelyet a nanorészecskék polimer mikrorészecskékbe való beágyazásával lehet elérni. Porlasztva szárítási eljárással nanoszuszpenzió, nanoemulzió vagy oldatok alakíthatók szilárd mikrorészecskékké, amelyek a hatóanyagot különböző (kristályos, amorf vagy kristályos és amorf) állapotban, főként polimer mátrixokban tartalmazzák. A termék szerkezetének vizsgálata meglehetősen nehézkes, mivel a hordozó és a gyógyszer gyakran hasonló tulajdonságokkal rendelkezik a különböző azonosítási módszerek tekintetében. Esetünkben a hatóanyag kristályos része nanostrukturált szilárd diszperziókat alkotott.

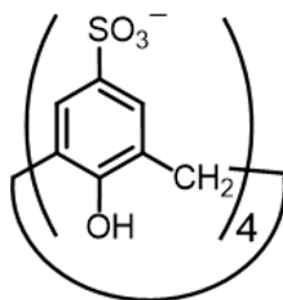
6.2 A nanoszuszpenzió porlasztva szárításának hatása

A nagy hidrofób belső térrel rendelkező vízoldható makrociklusokat, mint például a ciklodextrineket, kalixaréneket és kukurbiturilokat, széles körben használják funkcionális segédanyagként, mivel a gyógyszerek beépítése az üregükbe fokozott oldhatóságot, módosított felszabadulási sebességet, meghosszabbított kémiai vagy termikus stabilitást, jobb hatóanyag-leadást és csökkentett mellékhatásokat eredményezhet [136] [137] [138]. A makrociklusos segédanyagokkal való gazda-vendég kölcsönhatást sokoldalú nanoméretű gyógyszer-leadó rendszerek létrehozására használták ki [139], biomedicinális alkalmazások [140] és az antibiotikum-rezisztencia leküzdésére [141]. A gazda-vendég komplexképződés ezen potenciális előnyeit ki lehet használni [142], főként vízben rosszul oldódó hatóanyagok esetében, melyek savas közegben protonálhatóak. A kísérleteket ionizálható MTZ-vel, mint modell hatóanyaggal végeztem.

A Természettudományi Kutatóközpont, Anyag- és Környezetkémiai Intézet, Spektroszkópia Csoportjában MTZH⁺-SCX4-kitozán szupramolekuláris adduktumokat állítottak elő nanoszuszpenzió formájában. Az MTZ és SX4 között kialakuló komplexet spektrofotometriás méréssel vizsgálták. MTZ oldatot titráltak kénsavval SCX4 jelenlétében és anélkül, mely savas pH- tartományban abszorbancia-változást eredményezett. E két görbe különbségéből látszik, hogy az MTZ nem csupán protonált formában volt jelen a pH csökkentés hatására, hanem komplexet alkotott a SCX4-nel. A szabad és a SCX4 által komplexált MTZH⁺ abszorpciós spektrumai közötti kis különbség nem tette lehetővé, hogy spektrofotometriás módszerrel pontos információt nyerjenek a kötési affinitásról. Ezért fluoreszcens szondaként berberint használtak. Korábbi tanulmányuk [143] megmutatta, hogy e növényi alkaloid környezetérzékeny emissziója kihasználható az optikailag inaktív vendég molekulák 4-szulfonatokalix[n]arénhez (SCX_n) való kompetitív kötődésének vizsgálatára savas oldatban. A berberin és SCX4 vizes oldatában pH=2 értéknél adagolták az MTZ-t, a berberin fokozatos kiszorulása a SCX4-ből a fluoreszcencia gyengülését eredményezte, ezzel is bizonyítva az MTZH⁺ beépülését a SCX4-be. Méréseik és számításaik szerint $1,0 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ kötési állandó értéket kaptak a MTZH⁺ és az SCX4 közötti asszociációra. Annak bizonyítására, hogy az SCX4 nemcsak hatóanyag-hordozóként szolgálhat, hanem elősegíti a protonált kitozán poliszacharidláncok szupramolekuláris keresztkötését is, a kitozán és az SCX4 önszerveződését vizsgálták metronidazol jelenlétében és hiányában, savas közegben. A protonált kitozán koncentrációját állandó

értéken tartották, és az SCX4 mennyiségét pedig változtatták. Nanorészecskék képződtek, ami jelentős zavarosság növekedéshez vezetett, mely arra enged következtetni, hogy a kitozán is beépült a komplexbe. Zéta-potenciál mérést is végeztek, mely során a kitozán mennyisége állandó volt a közegben és ehhez adták az MTZH^+ -SCX4 komplexet. Alacsony komplex mennyiségénél 39 mV-os zéta-potenciált figyeltek meg, mely további komplex hozzáadásának hatására csökkent. A negatív töltésű MTZH^+ -SCX4 komplexet a pozitív töltésű kitozánhoz hozzáadva azok kapcsolódtak és szemcséket alkottak, így árnyékolva le a szemcsék részét képező kitozán maradék pozitív töltését. Mivel a kitozán feleslegben van a komplexhez képest (20 mM MTZ, 2 mM kitozán, 0,33 mM SCX4, pH=2 sósavval beállítva), így a szemcsék a végső oldatban pozitív töltéssel rendelkeznek.

A következő részben az MTZH^+ -SCX4 komplex poliszacharidláncai és a protonált kitozán szupramolekuláris keresztükötése révén kialakult nanoszuszpenzió nano porlasztva szárítási kísérletének eredményeit mutatom be. A SCX4 képletét a 13. ábra szemlélteti.



13. ábra: A SCX4 képlete

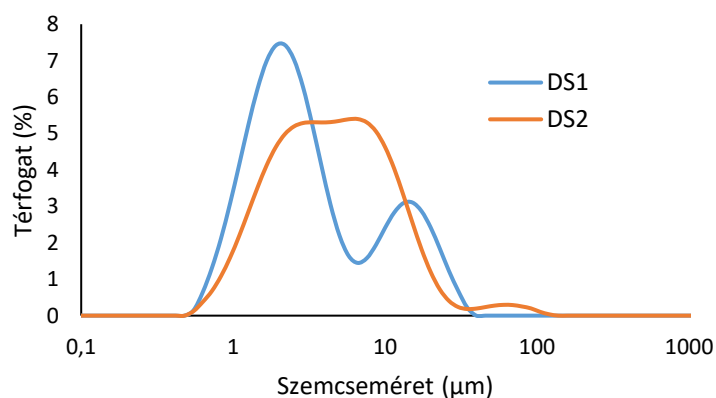
Mivel a porlasztva szárítás ígéretes technológia a modern gyógyszeriparban és a nanoszuszpenziók stabilizálására használt eljárások egyike, vizsgáltam, hogy ez az eljárás hogyan befolyásolja az önszerveződő kitozán- MTZH^+ -SCX4 nanorészecskék jellemzőit. Az elkészített nanoszuszpenzióba HPMC polimert oldottam, hogy a hatóanyagot mátrixba kapszulázva, nano porlasztva szárítási eljárással port állítsak elő. A polimer használatára azért volt szükség, mert a nélküle történő szárítás nagyon ragadós terméket eredményezett, amelyet nem lehetett kiszedni a készülékből hasonlóan az oldatból történő porlasztása esetén. Az összehasonlítás kedvéért szilárd mintákat készítettem nano porlasztva szárítással a MTZ-t és HPMC-t tartalmazó 0,01 M HCl-oldatokból és a csak HPMC-t tartalmazó 0,01 M HCl-oldatokból (7. táblázat). Az eljárások hozamát, az oldatok és a szilárd termékek hatóanyag-tartalmát, a részecskeméret és az eloszlás adatait szintén a 7. táblázat tartalmazza.

7. táblázat: Az oldatokból és nanoszuszpenziókból nano porlasztva szárított minták jellemzői

Oldat/Szuszpenzió		Termék		MTZ-tartalom, %		Méret, μm			
Név	Összetétel	Név	Hozam, %	Oldatban*	Termékben	D(4,3)	d(10)	d(50)	d(90)
S1	0,352 (m/m)% MTZ 0,030 (m/m)% SCX4 0,034 (m/m)% kitozán 0,750 (m/m)% HPMC 0,01 M HCl	DS1	60,2	30,2	30,5	6,0	1,2	2,8	16,8
S2	0,352 (m/m)% MTZ 0,750 (m/m)% HPMC 0,01 M HCl	DS2	46,5	31,9	31,7	7,5	1,5	4,7	14,5
S3	0,750 (m/m)% HPMC 0,01 M HCl	DS3	52,5	-	-	2,9	1,4	2,6	4,7
S4	0,100 (m/m)% MTZ 0,100 (m/m)% HPMC 0,01 M HCl	DS4	49,4	50	-	-	-	-	-

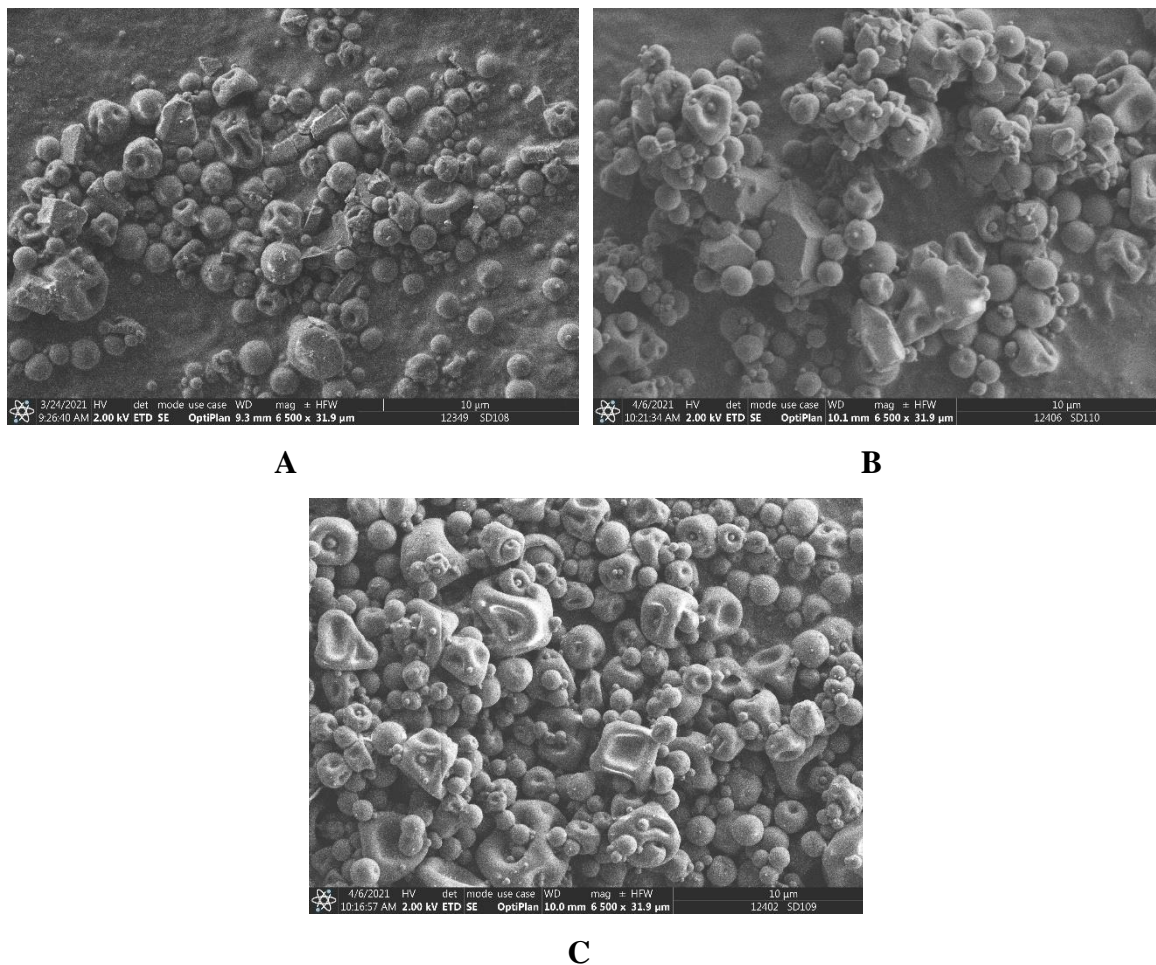
*MTZ tartalom az oldatban/szuszpenzióban lévő szilárdanyag-tartalomhoz viszonyítva

Az MTZ tartalom megmaradt a szárítási folyamat során, bár a DS1 és DS2 esetében a folyamat hozama csak 60,2, illetve 46,5% volt. A DS1 átlagos szemcsemérete kisebb volt, mint a DS2-é (lásd az 7. táblázat D(4,3) értékét). A két minta méreteloszlása eltérő volt (lásd 14. ábra): a DS1 minta bimodális eloszlást mutatott, míg a DS2 esetében a két csúc összeolvadt.



14. ábra: A DS1 és DS2 minta méreteloszlása

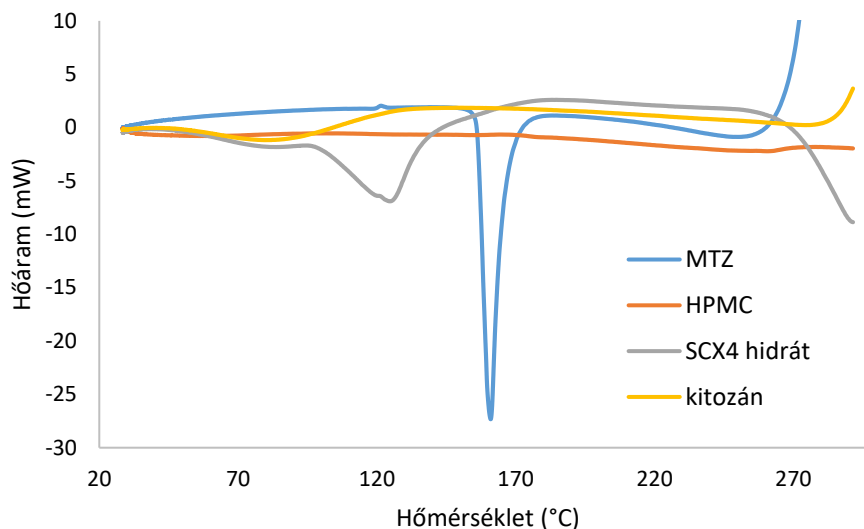
A DS1 minta SEM-felvételén (15. ábra (A)) látható, hogy a szárított mintában polimer gömbökből és szögletes kristályokból álló agglomerált részecskék is megjelennek, ezek adhatják a bimodális eloszlás 10 µm feletti részét. Amikor a HPMC és MTZ összetételű DS2 mintát vizsgáltam, a SEM-képen a polimer gömbökkel együtt a DS1 mintához képest lényegesen nagyobb MTZ kristályok is megjelentek (15. ábra (B)). A szárított polimer (DS3 minta) morfológiáját a 15. ábra (C) prezentálja.



15. ábra: A DS1 (A), DS2 (B) és DS3 (C) szárított minták SEM-képei

Az összetevőket (16. ábra) és a szilárd termékeket (17. ábra) DSC-vel is jellemeztem. A kalorimetriás csúcsok maximumainak helyét a 100 és 200°C közötti hőmérsékleti tartományban a 8. táblázat foglalja össze. Az MTZ olvadáspontja 161,0°C-on (159-163°C az MTZ olvadáspontja az amerikai gyógyszerkönyv szerint [126]) éles csúccsal jelent meg. Az SCX4-nek 124,3°C-nál volt egy endoterm csúcsa, amely a molekulák vízvesztéséhez

rendelhető [144]. A HPMC és a kitozán amorf állapotot mutatott. A szárított minták DSC-görbéi több, a kristályos fázisok olvadási folyamatához tartozó endoterm csúcsot mutattak.



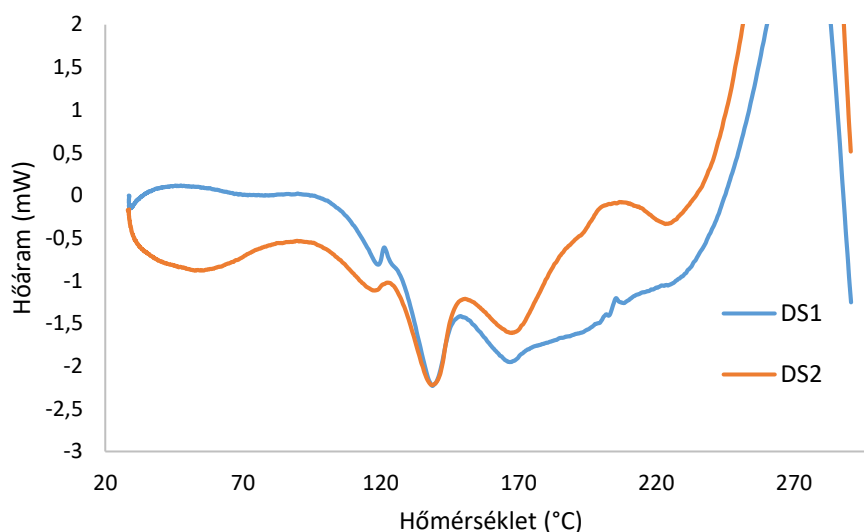
16. ábra: Az alapanyagok DSC görbéi

8. táblázat: Alapanyagok és minták jellemző hőtani adatai 100 és 200°C között

Mintajel	1. csúcs, °C	2. csúcs, °C
MTZ	-	161,0
SCX4	124,3	-
DS1	138,6	166,2
DS2	138,9	168,3

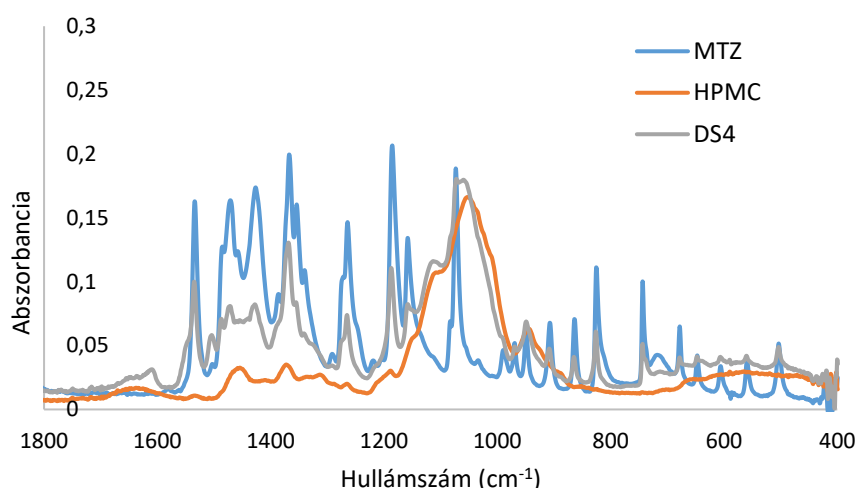
A DS1 és DS2 minták DSC-görbéi (17. ábra) nagyon hasonlóak voltak az endoterm csúcsok tekintetében, ami az MTZ olvadásának tulajdonítható. Az MTZ kristályai a 15. ábra ((A) és (B)) SEM-felvételein azonosíthatók. Az 1. csúcsok lényegesen alacsonyabb hőmérsékleten jelentek meg (lásd 8. táblázat), mint az MTZ olvadáspontja (161,0°C). A többszörös olvadási csúcsok két különböző kristályra vagy morfológiára vezethetők vissza [145]. Az olvadáspont-csökkenés magyarázható szennyeződések jelenlétével vagy a kristályméret csökkenésével. A korábbi részben ezt a jelenséget tárgyaltam HPMC és MTZ porlasztva szárított kompozitjainál. Az olvadáspont csökkenést a kristályméret csökkenésének tulajdonítottam; az első endoterm csúcs a kisebb kristályok olvadásának

felelt meg, míg a második nagyobb endoterm csúcs a nagyobb kristályfrakció olvadásának eredménye volt.



17. ábra: A DS1 és DS2 minták DSC görbéi

A harmadik, magasabb olvadási csúcs (lásd a 8. táblázat a 2. csúcsot) 166,2-168,3°C-on valószínűleg a HCl jelenlétének tulajdonítható, amely más kémiai környezetet biztosít az ionizálható MTZ molekulák számára. Nehéz egyértelmű információt kapni az MTZ állapotáról a magasabb polimerarányú kompozitokban. A hordozó nélküli MTZ HCl-oldatban történő nano porlasztva szárítása nem eredményezett összegyűjthető terméket, ezért a DS4 mintaként magasabb MTZ arányú oldatot (S2 oldathoz képest) készítettem. A DS4 felvett infravörös spektrumainak kiértékelése alapján (lásd 18. ábra) a hatóanyag és a kompozit spektrumát összehasonlítva néhány változást figyeltem meg. Az imidazol gyűrű rezgése 1581 cm^{-1} 1610 cm^{-1} -re tolódott, és egy váll jelent meg 1549 cm^{-1} -nél, ami az N-O rezgés eltolódása 1534 cm^{-1} -ről. Ezek a változások a kompozit infravörös spektrumában a tiszta MTZ-hez vagy a HPMC-hez képest azt bizonyítják, hogy a hatóanyag molekulaszervezete kissé megváltozott a kompozitban kialakuló másodlagos kötések (pl. van der Waals- vagy hidrogénkötések) miatt (feltehetően az MTZ hidroklorid formája képződött).

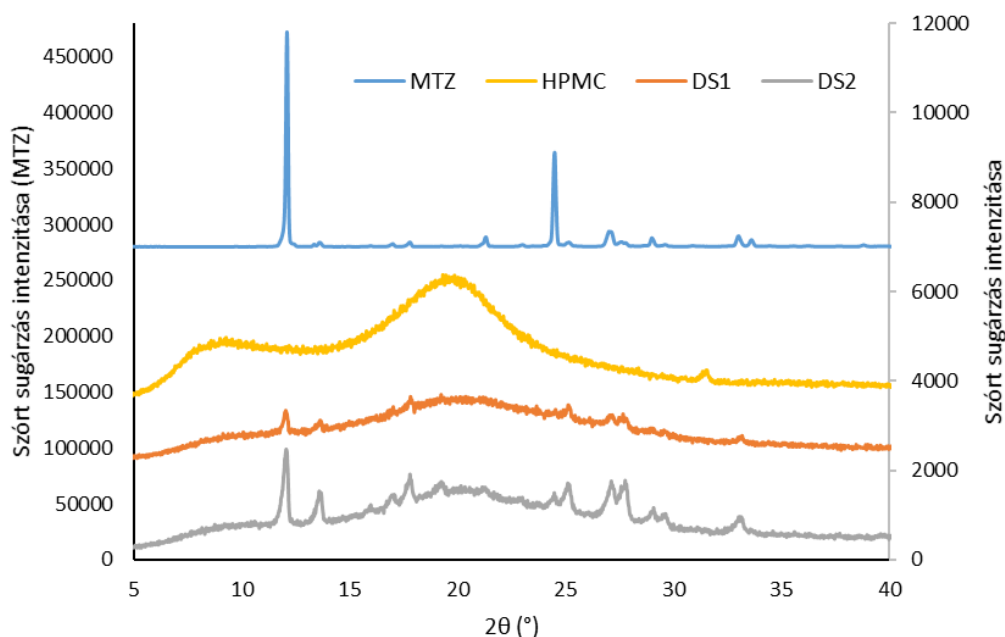


18. ábra: Az MTZ, HPMC és DS4 minta FTIR spektruma

A szárított termékben a hatóanyag makroszkópiusan kristályos vagy molekulárisan diszpergált állapotban amorf lehet. Az amorf forma hatékonyabb az oldhatóság fokozása tekintetében, míg a kristályos forma jobb kémiai és fizikai stabilitással rendelkezik [51]. A röntgendiffrakciós képek igazolták az MTZ legalább részleges kristályos állapotát a kompozitokban (lásd 19. ábra). A képeken jól látható, hogy az MTZ csúcsintenzitásai eltérnek a DS1 és DS2 minták között (bár a hatóanyag-tartalomban minimális a különbség), ami arra utal, hogy a hatóanyag amorf/molekulárisan diszpergált formája nagyobb mennyiségben van jelen a DS1 mintában, mint a DS2 mintában. Ennek valószínűsíthető oka, hogy a pozitív töltésű nanorészecskék elektrosztatikusan taszítják a pozitív töltésű hatóanyagot, ezzel is gátolva annak kristályosodását. Mivel a szuszpenzió és az oldat közege is savas, ezért a feleslegben lévő protonált $MTZH^+$ kapcsolódhat a disszociált sav kloridjával, így alkotva a hatóanyag hidroklorid formáját. Ez kedvezményezett lehet az oldatból történő szárítás során az MTZ kristályosodására nézve, mivel nincsenek jelen a pozitív töltésű nanorészecskék, amelyek magukhoz vonzzák a negatív töltésű kloridionokat, ezért oldatból nagyobb mennyiségű kristályos termék keletkezik, melyben a kristályok mérete is nagyobb.

A porlasztva szárítási eljárás a hatóanyag-hordozó rendszer tárolható és koncentrált formáját eredményezi, ami fontos előny. Ezen kívül tudomásom szerint kalixarén-komplexekből még nem állítottak elő mikrométeres mérettartományba eső szilárd diszperziókat porlasztva szárítási eljárással. A nano porlasztva szárított kitozán- $MTZH^+$ -

SCX4 termékünkben a hatóanyag részben stabil kristályos, részben molekulárisan diszpergált formában volt jelen.



19. ábra: Az MTZ és HPMC alapanyagok, valamint DS1 és DS2 minták por-röntgen-diffrakciós spektumai

6.2.1 Összefoglalás

A SCX4 makrociklus molekuláris csészeként szolgálhat az orvosiilag fontos MTZ protonált formájának kapszulázására. Ezzel a módszerrel pH-érzékeny hatóanyag-felszabadulás hozható létre. Multianionos jellegüknek köszönhetően a MTZH^+ -SCX4 komplexek a polikationos protonált kitozán polimerrel, gyógyszerrel töltött nanorészecskékké képesek önszerveződni. A nanorészecske szuszpenzió nano porlasztva szárítása hatékony módszernek bizonyult az MTZ-t tartalmazó, mikrométeres szilárd kompozit részecskék előállítására. A kapott szilárd diszperzióban az MTZ a DSC és röntgendiffrakciós analízis szerint kristályos és molekulárisan diszpergált fázisban épült be a nanorészecskét is tartalmazó HPMC polimer mátrixba. Az MTZH^+ -SCX4-kitozán nanorészecske-suszpenzióból szárított termékben a molekulárisan diszpergált MTZ tartalom jelentősen magasabb volt, mint az MTZH^+ +HPMC oldatból porlasztva szárított termékben, ami a pozitív töltésű kitozán- MTZH^+ -SCX4 komplexek és az ugyancsak pozitív MTZH^+ elektrosztatikus taszításának és az MTZH^+ ionok számára elérhető kloridionok számának tulajdonítható savas közegben.

6.3 Levocetirizin-dihidroklorid nazális alkalmazásra

LC-t tartalmazó kompozit mikrorészecskéket szintén nano porlasztva szárítással állítottam elő. A szárított minták neve megfelel a felhasznált hordozó típusának (lásd a 9. táblázatot), kivéve az SD1 (LC) mintát, amely nem tartalmazott hordozót.

A levocetirizin ionos állapota erősen pH-függő. pH = 5,43-nál semleges/zwitterionos formában létezik [146]. Az amfoter vegyületek semleges formájukban mutatják a leglipofilebb, de még kis mértékben vízoldható tulajdonságukat. A zwitterionok esetében több töltött csoport is van, következésképpen ritkán lipofilek, és gyakran oldódnak vízben bármilyen pH-n [147]. A szárított mikrorészecskék hatóanyag-tartalma 49,1 és 52,9 (m/m)% között változott, ami körülbelül azonos a hatóanyag hordozóhoz viszonyított arányával a szárítás előtti oldatokban. Az SD9 (HPMC + NaOH) hatóanyag-tartalma volt a legalacsonyabb, 47,2 (m/m)%, mivel nátrium-kloridot is tartalmazott semlegesítési terméként. Az eljárás során elért legalacsonyabb hozam 71,1% volt az SD1 (LC) minta esetében, ahol az LC-t hordozó nélkül szárítottam. A hordozó jelenléte az oldatban a hordozótól függően 85,1%-os maximumra növelte az eljárás hozamát. A hatóanyag-tartalomra és a hozamra vonatkozó részletes adatok a 9. táblázatban láthatók.

9. táblázat: A szárított termékek hatóanyag-tartalma (C_{LC}), víztartalma, szemcsemérete (D (4,3)) és eloszlása, valamint a szárítási folyamat hozama

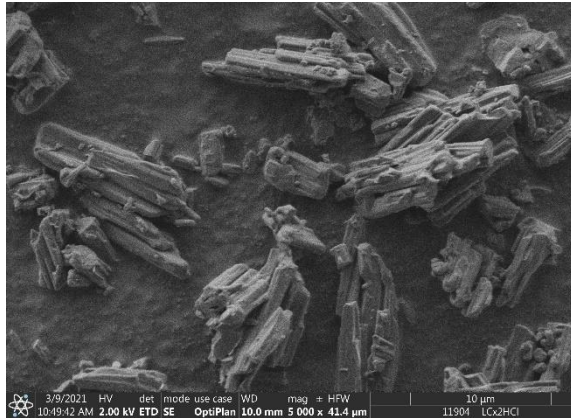
Mintajel	Hozam, %	C_{LC} , (m/m) %	Víztart., (m/m) %	D (4,3), μm	d(10), μm	d(50), μm	d(90), μm
SD1 (LC)	71,1	96,2*	3,8	2,4	1,1	2,2	4,1
SD2 (SBECD)	78,0	49,1 \pm 1,2	3,1	2,8	1,2	2,5	4,9
SD3 (HP β CD)	71,1	50,5 \pm 0,8	2,7	2,5	1,2	2,3	4,1
SD4 (RAMEB)	79,6	49,9 \pm 0,9	2,7	2,9	1,3	2,6	5,0
SD5 (β - CD)	81,9	52,9 \pm 1,2	0,6	2,7	1,2	2,4	4,6
SD6 (PVP)	83,5	49,9 \pm 0,3	4,2	2,7	1,3	2,5	4,6

Mintajel	Hozam, %	C _{LC} , (m/m) %	Vízart., (m/m) %	D (4,3), µm	d(10), µm	d(50), µm	d(90), µm
SD7 (PVA)	71,8	49,9 ± 0,3	3,1	29,8	2,0	4,7	116,8
SD8 (HPMC)	82,6	50,0 ± 0,6	2,4	3,1	1,4	2,7	5,4
SD9 (HPMC + NaOH)	85,1	47,2 ± 0,4	1,6	3,4	1,5	3,0	6,0
Kiindulási LC	-	100	-	55,9	2,0	6,2	232,1

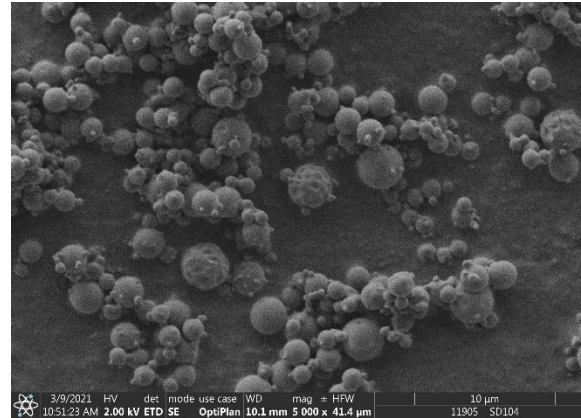
* termogravimetria alapján

A mikrorészecskék kompozitjainak részecskemérete nagyon fontos, figyelembe véve az orrba juttatást. Az 1-5 µm-es részecskeméreték mind az orrban, mind a tüdőben történő alkalmazásra alkalmasak [148]. A kiindulási LC átlagos részecskemérete 55,94 µm volt, bimodális eloszlással. A SEM-felvétel erősen agglomerált, rúdszerű kristálymorfológiát mutat (lásd 20. ábra (A)). A szárított LC (SD1 (LC)) gömb alakú morfológiával rendelkezett, az átlagos részecskemérete 2,42 µm-nek adódott (lásd 20. ábra (B)). A kompozit részecskék nagyon hasonló átlagos részecskemérettel és eloszlással rendelkeztek (lásd 9. táblázat). Értékük 2,52 és 3,44 µm között változott. Az SD7 (PVA) minta kivételt képezett, amelynek mért átlagos részecskemérete 29,08 µm volt a bimodális eloszlása miatt. A SEM-felvételek szerint (lásd 21. ábra) a kompozit részecskék gömb alakúak, míg az egyedi részecskeméret hasonlított a többi kompozit részecskéjéhez. Az SBECD egy nátriumsó, így a szárított minta nátrium-kloridot is tartalmazott, ezért a 22. ábra (A) esetében fejlett sókristályok figyelhetők meg. Az SD9 minta (HPMC + NaOH) szintén nátrium-kloridot tartalmazott, ami annak eredménye, hogy az LC/HPMC oldatokhoz nátrium-hidroxidot adtam. A piacon már kaphatók sóoldatos orrspray-k [66], amelyek a gyulladt orrnyálkahártya azonnali enyhítésére szolgálnak. A 22. ábra (B) esetében több apró NaCl-kristály látható a kompozit részecskék felületén. A sókristályok megjelenésének különbsége az SD2 (SBECD) és az SD9 (HPMC + NaOH) mintákban a szárításhoz használt oldatok eltérő viszkozitásával magyarázható. A diffúziós együttható fordítottan arányos a viszkozitással. A porlasztva szárítás során az elpárolgó víz miatt a koncentráció megnövekedett a cseppekben, aminek a hatására az anyag

diffúzióval mozog a cseppen belül. Minél kisebb az oldat viszkozitása, annál nagyobb az anyagok diffúziós együtthatója [149] [150]. A SBECD-t tartalmazó minta kiindulási oldata alacsonyabb viszkozitású (0,94 mPa*s), a NaCl könnyen diffundált a cseppekben, ami nagyobb sókristályokat eredményezett. A magasabb viszkozitású HPMC tartalmú minta kiindulási oldatában (2,13 mPa*s) a NaCl diffúziója akadályoztatva volt, így sok kisebb kristály keletkezett.

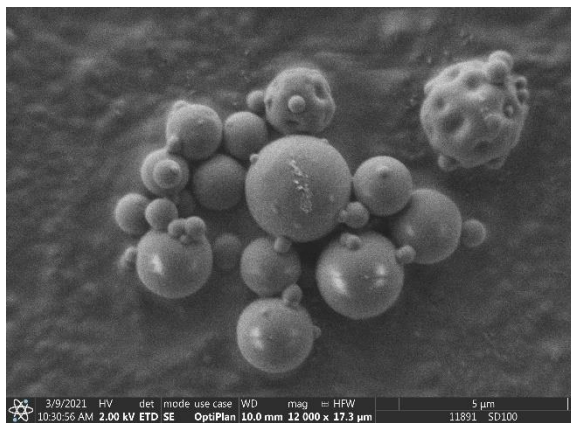


A

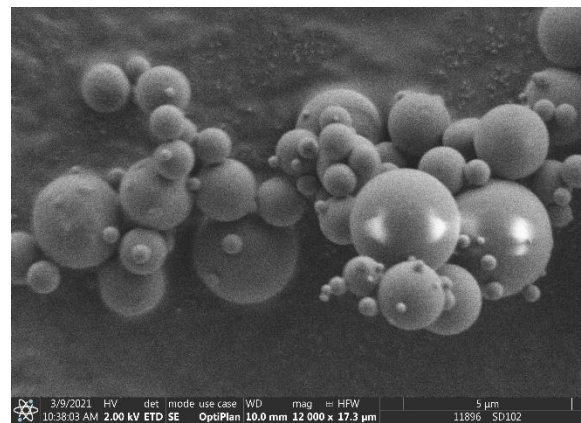


B

20. ábra: SEM-felvételek a kiindulási LC (A) és az SD1 (LC) (B) mintáról

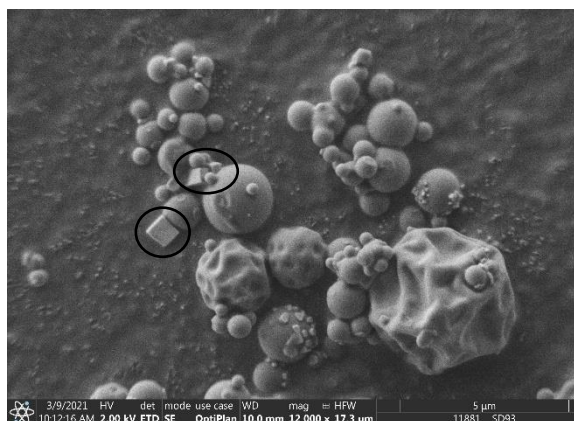


A

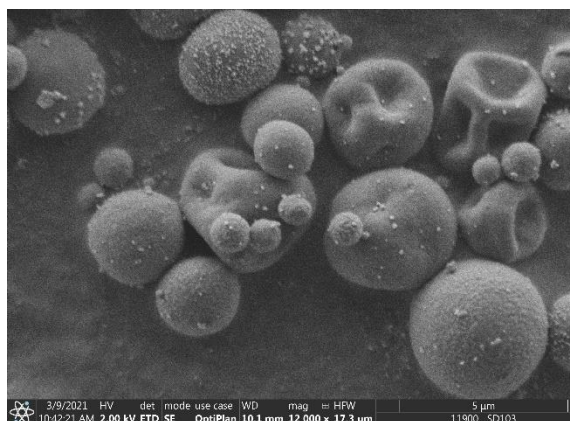


B

21. ábra: SD6 (PVP) (A) és SD7 (PVA) (B) minták SEM-felvételei



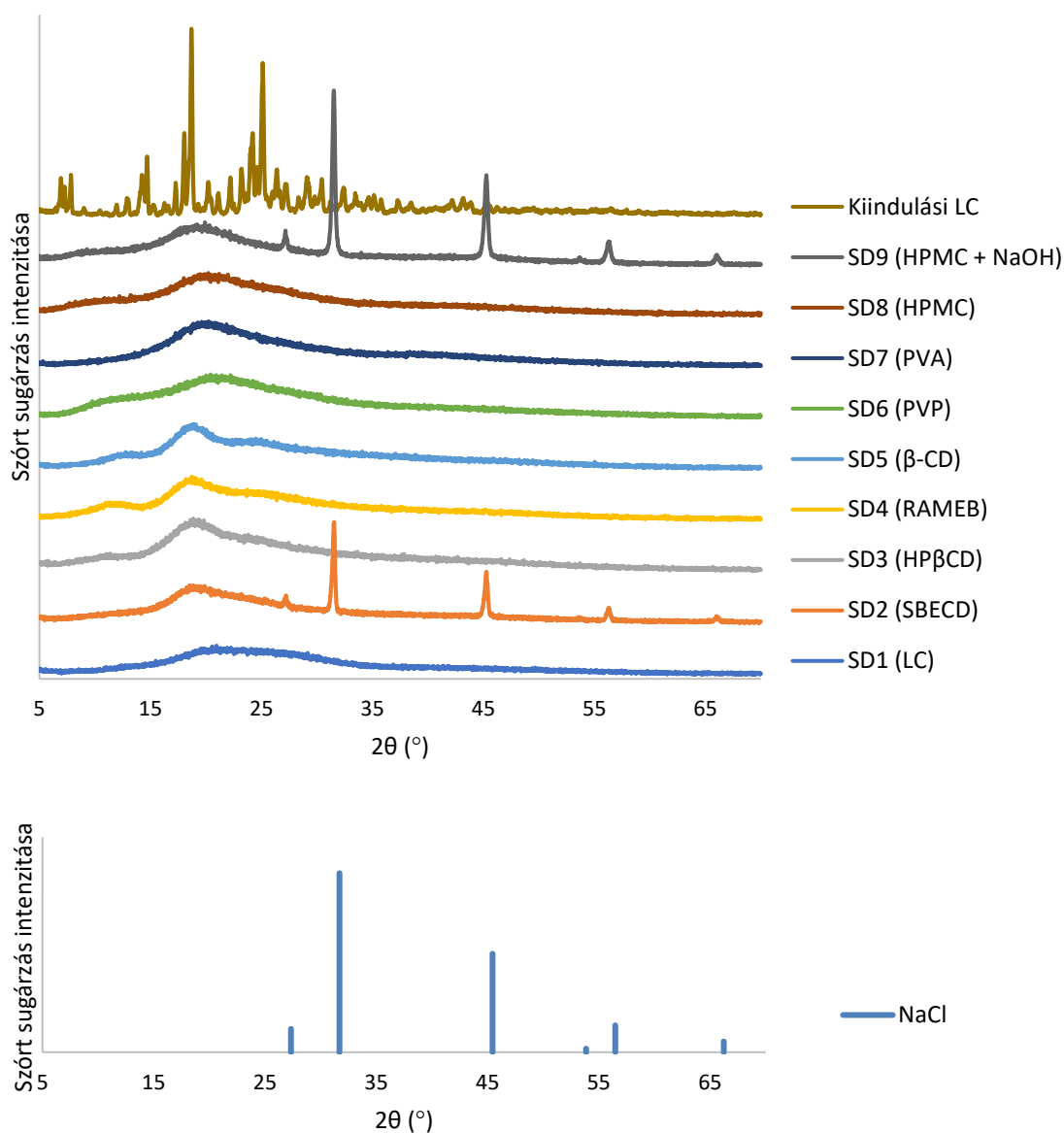
A



B

22. ábra: SD2 (SBECD) (A) és SD9 (HPMC + NaOH) (B) minták SEM-felvételei

A por-röntgen-diffrakciós vizsgálat azt mutatta (23. ábra), hogy míg a kiindulási aktív ágens kristályos, ezzel szemben a hatóanyag és a polimer kompozitok minden termékben amorfak voltak. Az SD2 (SBECD) és az SD9 (HPMC + NaOH) minták esetében néhány kristályos csúcs is jelen volt, melyek megegyeztek a NaCl jellegzetes csúcsaival. A termékek amorf jellege elősegítette a gyors oldódást, ami fontos szempont az orron át történő beviteli formáknál.



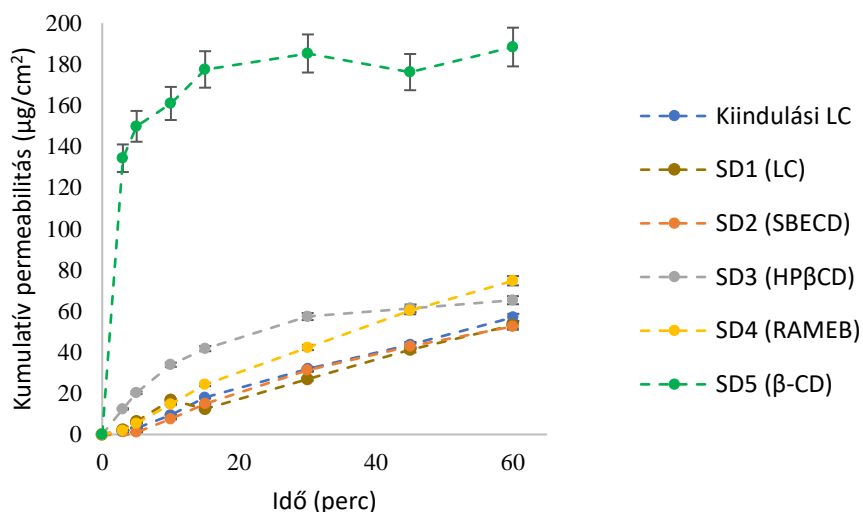
23. ábra: A minták por-röntgen-diffrakciós görbéi és a NaCl jellegzetes diffrakciós csúcsai

A kioldási vizsgálatok során a hatóanyag és az alkalmazott segédanyagok hidrofíl jellegének következtében a hatóanyag 100%-a néhány másodperc alatt felszabadult a mintákból. Ez azt jelenti, hogy a segédanyagok nem voltak hatással az oldódási kinetikára. Ezért a kapszulázás ellenére az LC jó kioldódási viselkedése megmaradt. Az adalékanyagok azonban segíthetnek a jobb biológiai hozzáférhetőséget biztosítani.

A ciklodextrinek permeabilitást fokozó hatásukat tekintve nem hasonlíthatók össze más penetrációfokozókkal, mivel normál körülmények között nem képesek áthatolni a bőrön [151]. Babu és Pandit [152] a ciklodextrinek esetében Side-by-side diffúziós cellákat és

foszfát-pufferelt sóoldatot használtak 7,4-es pH értéken. A vizsgált HP β CD és a részben metilezett ciklodextrin alkalmasnak bizonyult az oldhatóság javítására, és bizonyos koncentrációban alkalmazva a bupranolol béta-blokkoló hatóanyag penetrációját növelték.

A számított fluxus- és permeabilitási adatokat a 10. táblázat foglalja össze. A ciklodextrinek, a hordozó nélkül porlasztva szárított LC és a kiindulási LC permeabilitását modellező diffúziós görbéit a 24. ábra jeleníti meg. A β -CD bizonyult a leghatékonyabb penetrációfokozónak, valószínűleg azért, mert az alkalmazott ciklodextrinek közül ez a legkevésbé hidrofíl – a vízdoldhatóság tekintetében-, így könnyebben juthatott át a bőrhöz hasonló izopropil-mirisztáttal bevont membránon. Mindemellett a hatóanyag a donorfázis pH értékén zwitterionos formában van jelen, mely a leglipofilebb formája, így zárványkomplexet is alkotott a β -CD-nel. A HP β CD és a RAMEB minimálisan javította a hatóanyag penetrációját a kiindulási LC-hez képest. A SBECD csaknem hasonló penetrációs hatást ért el, mint maga a kiindulási hatóanyag, ahogyan azt a hordozó nélkül porlasztva szárított hatóanyag esetében is tapasztaltam.



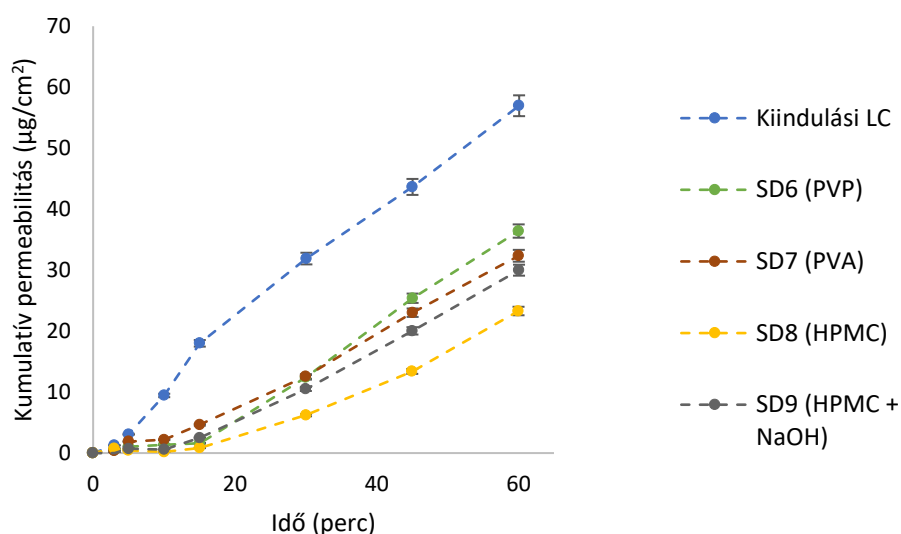
24. ábra: A kiindulási LC, a hordozó nélkül porlasztva szárított LC és az LC-ciklodextrin kompozitok diffúziós görbéi

(A minták szórása <3%, kivéve az SD5 (β -CD) mintát, amelynek szórása <5% volt)

10. táblázat: A számított fluxus- és permeabilitási értékek

Mintajel	J, $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$	K_p , cm/h
Kiindulási LC	56,96	10,3
SD1 (LC)	53,15	9,6
SD2 (SBECD)	52,52	9,5
SD3 (HP β CD)	65,29	11,8
SD4 (RAMEB)	74,73	13,6
SD5 (β -CD)	188,37	35,1
SD6 (PVP)	36,41	6,5
SD7 (PVA)	32,35	5,9
SD8 (HPMC)	23,29	4,2
SD9 (HPMC + NaOH)	29,99	5,4

A felhasznált polimerek esetében (25. ábra) a viszkozitásnak az LC-hez képest jelentős szerepe volt. A PVP, PVA és HPMC 1 (m/m)%-os vizes oldatának viszkozitása 1,14 mPa*s, 1,44 mPa*s és 2,11 mPa*s volt. A diffúziós együttható fordítottan arányos az oldatok viszkozitásával; így a PVP javította legjobban a penetrációt, a HPMC pedig a legkevésbé. Az SD6 (PVP), SD7 (PVA) és SD8 (HPMC) mintákban a hatóanyagot a dihidroklorid formájában porlasztva szárítottam; azaz a donorfázis pH-értéke a savasabb tartomány felé tolódhatott el, ahol a hatóanyag kationos formája már megjelenhetett, amely hidrophilebb. A két HPMC-tartalmú minta, azaz az SD8 (HPMC) és az SD9 (HPMC + NaOH) összehasonlításakor az utóbbi nagyobb penetrációt fejtett ki, mint az SD8 (HPMC) minta. Az SD9 (HPMC + NaOH) mintában a hatóanyag zwitterionos formában volt (nátrium-hidroxiddal történő semlegesítés után pH=5,43-ra). A hatóanyag tehát semleges állapotban volt, amely lipophilebb, mint a dihidroklorid forma [56], ezért fokozhatja a penetrációt. Ez a minta a semlegesítés miatt NaCl-ot tartalmazott, ami szintén szerepet játszhatott a penetrációban.



25. ábra: A kiindulási LC és a polimer kompozitok diffúziós görbéje

(A minták szórása < 3% volt)

6.3.1 Összefoglalás

A jelen vizsgálatban az antihisztamin LC-t különböző segédanyagokkal nano porlasztva szárítottam és az így nyert mikrokapszulák alkalmasak nazális felhasználásra. Három mukoadhezív polimert (HPMC, PVA és PVP) és négy ciklodextrint (β -CD, RAMEB, SBECD és HP β CD) használtam az LC permeabilitási viselkedésének módosítására. A vivőanyagok különböző szerepet játszottak a készítményekben, hogy biztosítsák a gyógyszer stabilitását, növeljék az orrban lévő nyálka viszkozitását a porlasztva szárított minta felszabadulása után, és fokozzák a penetrációt az orrüregben. Pozitív kontrollként a hordozóanyag nélküli LC-t porlasztva szárítottam. A kompozit részecskék átlagos részecskemérete 2,42 és 3,44 μm között változott, kivéve a PVA-t tartalmazó mintát, melynek részecskemérete hozzávetőleg egy nagyságrenddel nagyobb, 29,80 μm -nek adódott. A termékek a SEM-felvételek szerint gömb alakú morfológiával rendelkeztek, és a röntgendiffrakciós vizsgálatokkal megerősített amorf állapotot mutattak. A NaCl-ot tartalmazó két termékben kristályos csúcsok mutatkoztak, és a SEM-felvételeken kristályok jelentek meg. Az LC azonnal felszabadult a szárított termékekből, hasonlóan a kiindulási LC-hez, ami fontos jellemző, mivel az ornyálkahártya 10-15 percenként mukociliáris tisztuláson megy keresztül. Ezért a hatóanyag orrban történő áteresztőképességének fokozása a helyi tartós hatás elősegítése mellett nagyon fontos feladat. A módosított

diffúziós cellákkal végzett permeabilitási vizsgálat alapján a mért hatóanyag diffúzió alapján kiszámítottam a fluxus- és permeabilitási együtthatókat. A kiindulási LC fluxusa 56,96 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ volt, ami nagyon hasonló a hordozó nélkül porlasztva szárított LC és az SD2 (SBECD) fluxusához. Az SD4 (RAMEB) és az SD3 (HP β CD) valamivel nagyobb átteresztőképességet mutatott. Jelentősen nagyobb penetrációval bírt az SD5 (β -CD) minta (188,37 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$). A kevésbé hidrofil jellegű β -CD fokozta a legjelentősebben az LC penetrációját. A HPMC, PVP és PVA kompozitok kevésbé penetráltak, mint a kiindulási LC. A közöttük mért különbségek az orrváladékban eltérő diffúziós hatékonyságot okozó viszkozitásukkal magyarázhatók.

6.4 Levocetirizin-dihidroklorid dermális felhasználásra

Az angioödéma a bőr vagy a nyálkahártyák alatti alsó bőr- és szövetréteg duzzanata [153]. Csalánkiütés esetén szövettanilag a dermis felső és középső részén ödéma és értágulat látható, perivascularis (eret körülvevő) gyulladással sejtinfiltrációval és szórványos hízósejtproliferációval [154]. A hisztaminnal összefüggő angioödéma és csalánkiütés antihisztaminokkal és kortikoszteroidokkal kezelhető [153].

Mint korábban említettem, az LC különböző típusú hidrogélekben vagy oleogélekben oldott formában van jelen jelentős víztartalommal, ezen felül a készítményhez több segédanyagra, mint felületaktív anyag, tartósítószer, társoldószer, penetrációfokozó szükséges a várt bőrpenetráció eléréséhez. Esetemben azonban víz és/vagy felületaktív anyagok hozzáadása nélkül fejlesztettem oleogéleket.

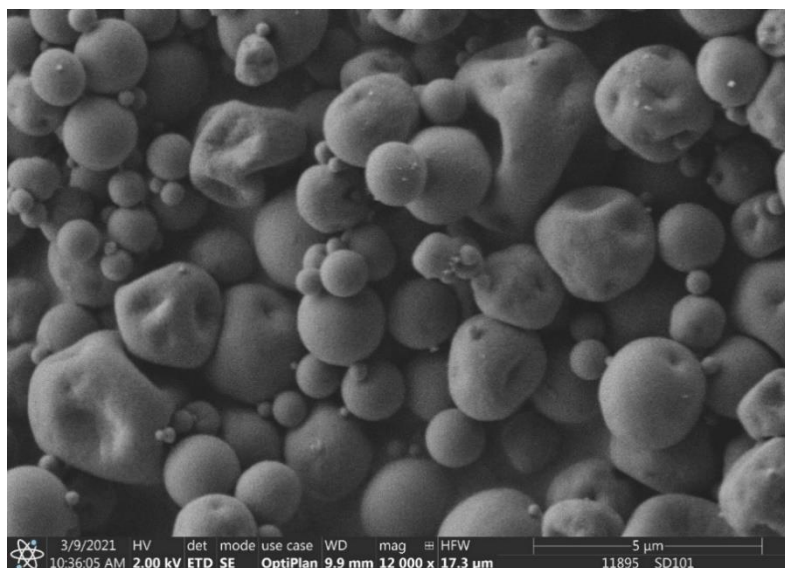
HPMC polimerrel kompozit mikrorészecskéket állítottam elő nano porlasztva szárítással, hogy biztosítsam a szilárd halmazállapotú hatóanyag könnyű beépülését az oleogélbe. A géleket mentol nélkül és mentollal, mint penetrációfokozóval állítottam elő a bőrön történő beadáshoz. A mentol gyakori segédanyag a különböző kozmetikai és topikális gyógyszerformulákban. Kettős hatása van: helyi érzéstelenítőként és penetrációfokozóként működik [17] [155] [156]. A gyógyszerek *ex vivo* bőrön keresztüli penetrációját emberi bőrmintákon vizsgálták konfokális Raman-mikroszkópos módszerrel a Szegedi Tudományegyetem munkatársai, és *in vivo* vizsgálatokat végeztek krotonolaj-indukált fülödéma egérmodelljén az Egis Gyógyszergyár Zrt. munkatársai. A hatékonyságot a kereskedelemben kapható Fenistil géllal hasonlították össze, amely hatóanyagként dimetindén-maleátot tartalmaz.

A LC-HPMC kompozit mikrorészecskéket szintén a Büchi nano porlasztva szárítója segítségével állítottam elő. A szárított termékek átlagos szemcseméretét 2,67 és 2,59 μm -nek mértem az NSD1 és az NSD2 minták esetében (a szemcseméret-eloszlási adatokat a 11. táblázatban foglaltam össze). A kompozit mikrorészecskék gömb alakúak voltak, némi deformitással (26. ábra).

11. táblázat: Az LC és a porlasztva szárított termékek részecskeméret-eloszlása

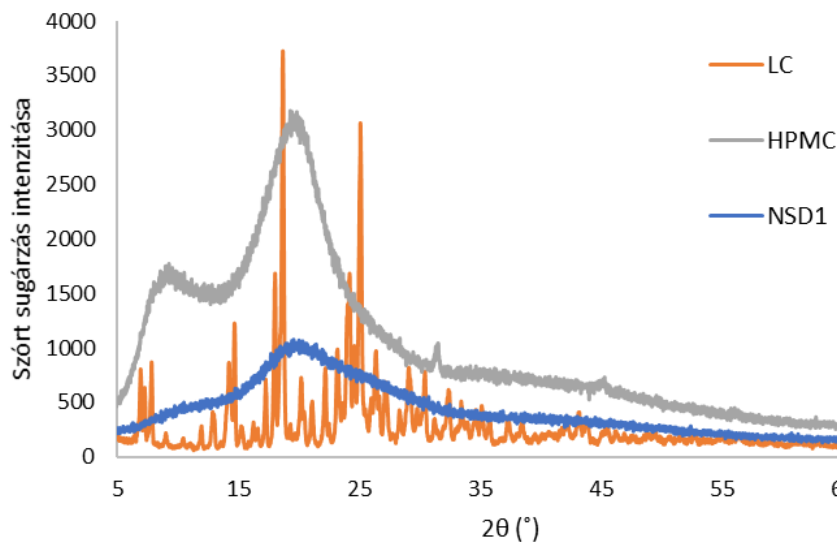
Mintajel	d(10), μm	d(50), μm	d(90), μm	D(4,3), μm
LC (ultrahangozott)	1,44	6,07	19,78	10,68
NSD1	1,31	2,43	4,39	2,67
NSD2	1,31	2,39	4,14	2,59
LO5*	1,39	2,71	4,99	2,99
LO5M*	1,35	2,58	4,72	2,85

* A mikrorészecskék részecskeméret-eloszlása az oleogélben



26. ábra: SEM-kép az NSD1 nano porlasztva szárított mintáról

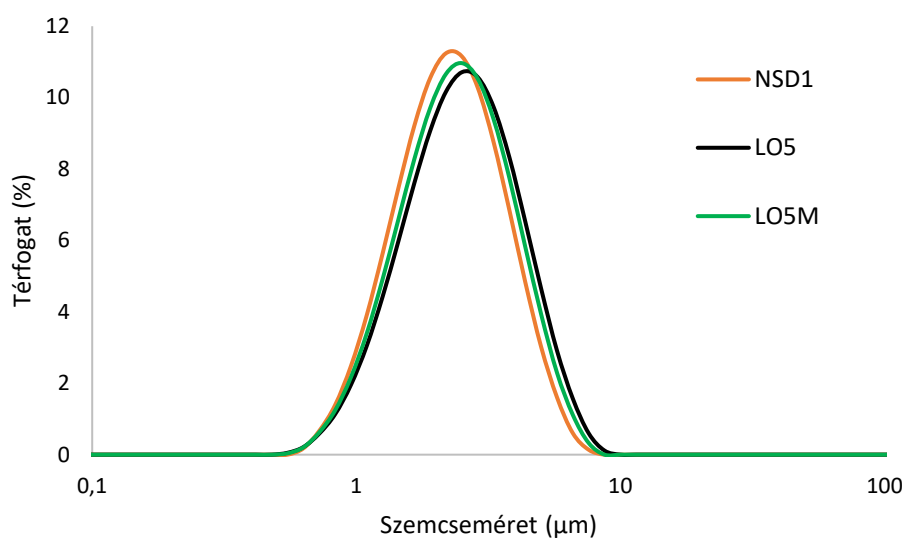
A por-röntgen-diffrakciós vizsgálatok a teljes terméket amorfnak mutatták, ami elősegíti a gyors oldódást. A kezdetben kristályos hatóanyag, amorf polimer és a kompozit mikrorészecskék (NSD1) röntgendiffraktogramjait a 27. ábra mutatja.



27. ábra: Az LC, HPMC és NSD1 röntgendiffraktogramja

A kísérletekben használt HPMC polimer kettős feladatot látott el. Egyrészt hordozó polimerként segít stabilizálni a hatóanyag amorf formáját, másrészt a kompozit mikrorészecskéket homogén módon lehetett diszpergálni az oleogélben. A hatóanyag kristályos formában az oleogél alján, a főzőpohár szélére ült ki, így nem lehetett homogén terméket előállítani, ezért nem lehetett referencia mintát készíteni az *ex vivo* és *in vivo* vizsgálatokhoz.

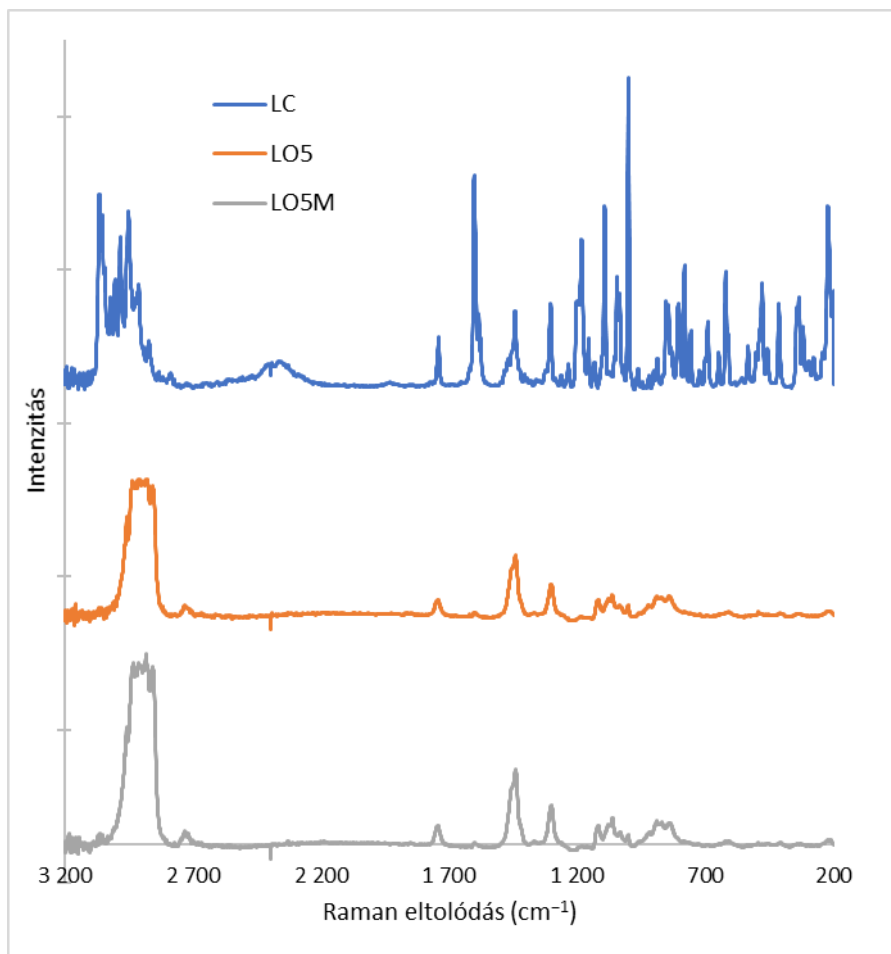
A kompozit mikrorészecskék részecskeméret-eloszlása a gélekben a 11. táblázatban látható. Az NSD1 szárított termék térfogat szerinti átlag részecskemérete 2,67 μm volt, míg az LO5 gélben és a mentol penetrációfokozót tartalmazó gélben (LO5M) 2,99 μm , illetve 2,85 μm . Az átlagos méretértékek és a méreteloszlások azt mutatják, hogy a mikroszemcsék gélbe való beépítése nem befolyásolta jelentősen a részecskeméretet (28. ábra).



28. ábra: A kompozit részecskék szemcseméret-eloszlása az NSD1, LO5 és LO5M mintákban

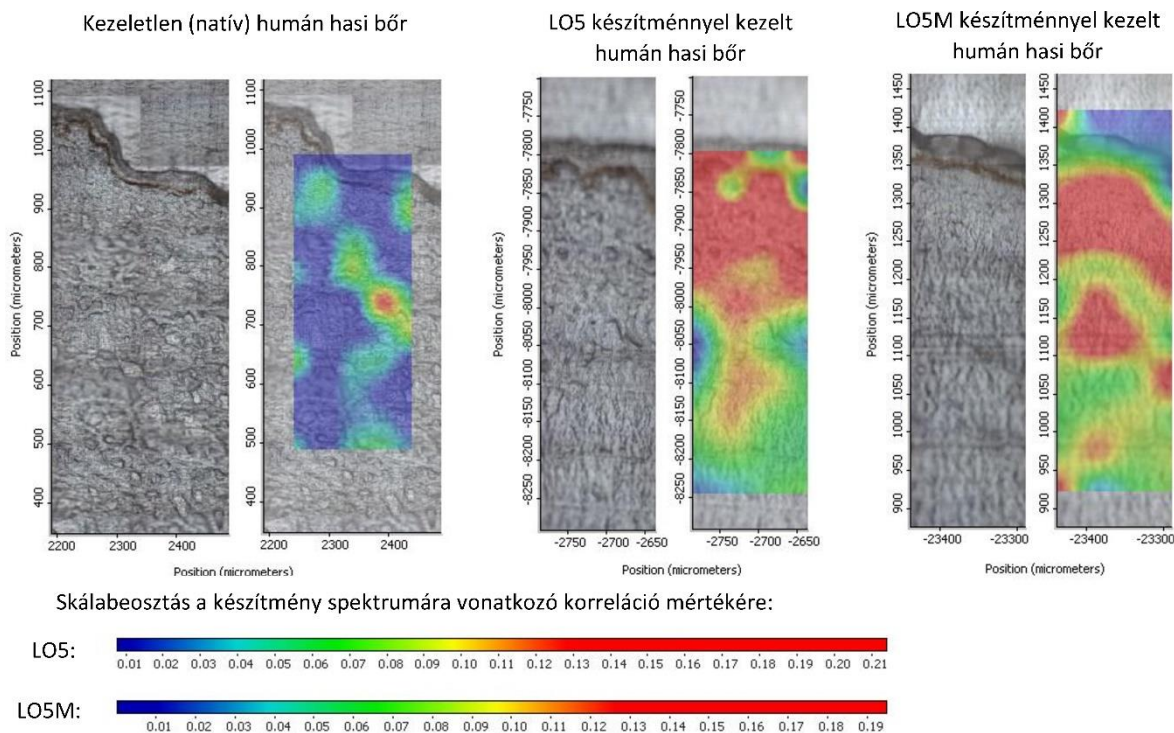
Első lépésként a bőrminták Raman-térképezésének értékelési módszerének meghatározásához a hatóanyag és a készítmények spektrumainak összehasonlítását végezték el (29. ábra).

A hatóanyag spektrális tulajdonságai csupán kismértékben jelentek meg az oleogél formulákban (29. ábra), mivel a hordozórendszer spektruma elfedte a hatóanyag karakterisztikus csúcsait az adott koncentrációban. Az eredményeknek megfelelően a formulációk (LO5, LO5M) spektrumának ujjenyomat-tartományát ($1200-900\text{ cm}^{-1}$) vették figyelembe a bőrminták Raman-térképezésének értékelésénél. E spektrumok felhasználásával korrelációs térképet hoztak létre a hatóanyag bőrbe való behatolásának kimutatására.



29. ábra: Az LC hatóanyag, valamint LO5 és LO5M oleogél formulák Raman-spektrumai

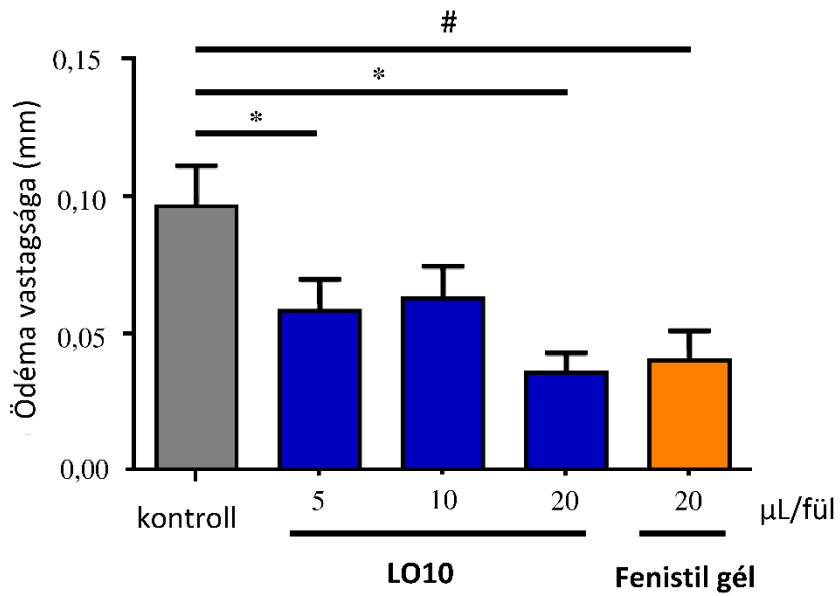
A kezeletlen hasi bőrminta Raman-térképén is elkészült a korrelációs térkép, amely 0,14-es maximális korrelációs értéket eredményezett. Ezt az értéket választották a kezelt bőrminták korrelációs mérőskálájának maximális értékeként. A 30. ábra esetében látható, hogy a korreláció maximális értéke magasabb a kezelt minták esetében. A készítmény jelenlétét a bőr egyes rétegeiben egy színskála jelezte. A kéktől a piros felé haladva a készítmény koncentrációja növekszik.



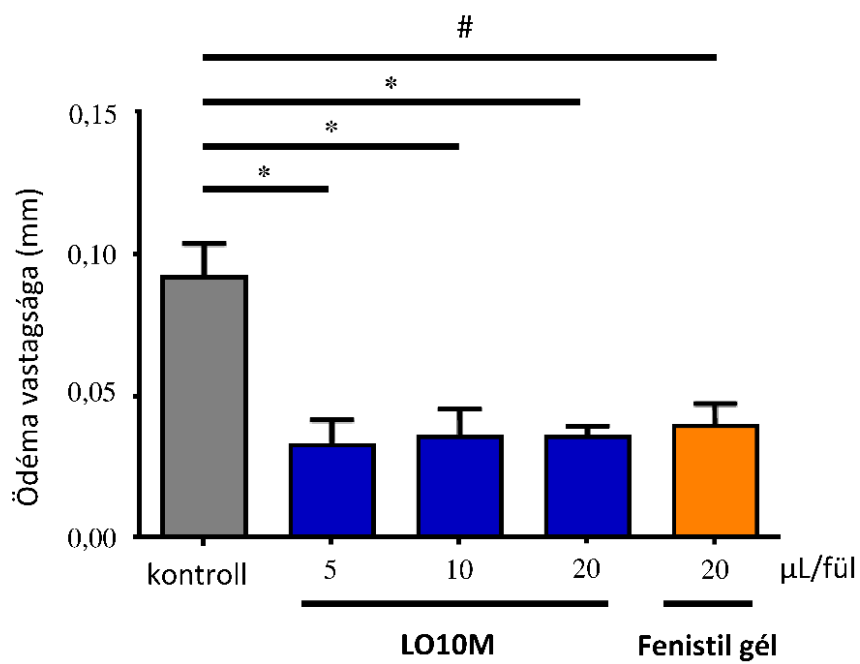
30. ábra: LC hatóanyag tartalmú oleogél formulákkal kezelt emberi hasi bőrminták Raman korrelációs térképe

A hatóanyag és az oleogél készítmények spektrális tulajdonságainak összehasonlításával megállapították, hogy az értékelési módszer alkalmazható a hatóanyag bőrbe való behatolásának mérésére. Ennek alapján korrelációs térképeket készítettek a készítmény eloszlásának bemutatására a bőr egyes rétegeiben (30. ábra). A Raman-korrelációs térképek kiértékelése alapján megállapítható, hogy az elkészített oleogélek jó hordozóként működtek az LC hatóanyag számára, amely nagymértékben feldúsult az epidermiszben és a dermis felső régiójában, mentolos penetrációfokozóval és anélkül is. Mivel a csalánkiütés pontosan ezt a részt érinti, ezek a készítmények alkalmasak lehetnek annak kezelésére.

Gyulladáscsökkentő vizsgálatot végeztek krotonolaj által kiváltott ödéma segítségével egereken. Az 5 μ l és 10 μ l LO10 minta jelentősen csökkentette az ödéma vastagságát, míg a 20 μ l/fül LO10 olajgél a 20 μ l/fül Fenistil pozitív kontroll hatását meghaladta, amint azt a 31. ábra mutatja. Az LO10M gél az LO10 mintával azonos hatóanyag koncentrációval rendelkezett, mely ráadásul mentolt is tartalmazott. Még az 5 μ l/fül LO10M olajgél is hatékonyabban csökkentette az ödémát 20 μ l/fül Fenistilhez képest (32. ábra). Az LO10M gél dózisének növelése nem változtatta meg lényegesen a gyulladáscsökkentő hatást.



31. ábra: Az LO10 oleogél *in vivo* vizsgálata



32. ábra: Az LO10M oleogél *in vivo* vizsgálata

6.4.1 Összefoglalás

LC hatóanyagot vizsgáltam HPMC polimer hordozóval nano porlasztva szárítva dermális alkalmazásra szánva. A mikrorészecskék átlagos átmérője 2,67 és 2,59 μm volt. A hatóanyag a röntgendiffrakciós vizsgálatok szerint amorf állapotban ágyazódott be az amorf polimerbe. A kapott HPMC-hatóanyag mikrorészecskéket topikális alkalmazásra szánt gélekbe kevertem, hogy hatékony készítményt fejlesszek ki az allergiás ödéma kezelésére. A nano porlasztva szárított por könnyen és homogéne elosztható volt a Dermofeel viscolid porral képzett Miglyol 812-ből álló dermális oleogélben. A minőségi *ex vivo* penetrációs vizsgálatok Raman-mikroszkópos korrelációs térképezéssel igazolták a készítmény dúsulását mind az epidermiszben, mind a felső dermiszben. A mentol penetrációfokozó hozzáadása feldúsította a készítményt az emberi hasi bőr felső dermisz rétegében, ami a várt hatást figyelembe véve előnyös. A porlasztva szárított polimer-hatóanyag kompozit mikrorészecskék lehetővé tették a gyógyszer homogén diszperziójának egyszerű előállítását oleogélben. Az előállított oleogélek fokozott bőrpenetrációt biztosítottak az LC számára. A minőségi bőrpenetrációs eredményeket *in vivo* is vizsgálták. A krotonolajjal kiváltott fülödéma egérmodelljén végzett vizsgálatok a kereskedelmi forgalomban kapható Fenistil gélhez hasonló gyulladáscsökkentő hatékonyságot mutattak; ráadásul a gél térfogata, következésképpen az alkalmazott gyógyszer mennyiség is jelentősen csökkenthető volt a mentol hozzáadásával.

Tézispontok

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 csúcshéledést 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 homogéneen 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).

Thesis

1. I prepared nanostructured metronidazole-polymer microparticles using crystalline metronidazole and amorphous hydroxypropyl methylcellulose and polyvinylpyrrolidone polymers by nano spray drying method. Melting point decrease phenomenon was observed by differential scanning calorimetry between the bulk metronidazole and the drug-loaded spray-dried products. Peak broadening was indicated by powder X-ray diffraction measurements, which could be the result of formation of small drug crystallites. The differential scanning calorimetry, X-ray diffraction and transmission electron microscopic analysis supported my assumption that the metronidazole-polymer microparticles were nanostructured solid dispersions in which the nanometer size crystals and the molecularly dispersed fraction of the active ingredient distributed in the amorphous polymer matrix (S1).

2. Nanosuspension of protonated metronidazole-macrocyclic 4-sulfonatocalix[4]arene complex crosslinked with protonated chitosan was nano spray dried using hydroxypropyl methylcellulose additive, therefore I managed to develop a storable and concentrated form of the chitosan-metronidazole-4-sulfonatocalix[4]arene drug-carrier complex. In the obtained solid dispersion, metronidazole was integrated in the polymer matrix partly in a stable crystalline and partly in a molecularly dispersed form according to differential scanning calorimetry and X-ray diffraction analysis. The molecularly dispersed metronidazole content was significantly higher in the product dried from chitosan-metronidazole-4-sulfonatocalix[4]arene nanoparticle suspension in the presence of hydroxypropyl methylcellulose than in that one spray dried from the metronidazole+hydroxypropyl methylcellulose solution attributable to the interaction between the protonated metronidazole and the 4-sulfonatocalix[4]arene in acidic medium, as well as to the lack of chloride ions available for neutralization of the free $MTZH^+$ in the presence of also positively charged chitosan-metronidazole-4-sulfonatocalix[4]arene complex (S2).

3. Dry powder microparticles were produced from levocetirizine dihydrochloride for nasal administration by nano spray drying process. I found that beta-cyclodextrin, randomly methylated-beta-cyclodextrin, sulfobutyl-ether-beta-cyclodextrin sodium salt, (hydroxypropyl)-beta-cyclodextrin, hydroxypropyl methylcellulose, polyvinyl alcohol and polyvinylpyrrolidone were suitable additives to produce easy-to-handle powder product with

high yield. X-ray mapping showed that, while the raw material was crystalline, the drug-additive composites were amorphous in all products (S4).

4. Nano spray drying of levocetirizine dihydrochloride active ingredient was achieved with hydroxypropyl methylcellulose polymer carrier. The originally crystalline active ingredient was embedded in its amorphous state into the amorphous polymer according to X-ray diffraction investigations. The nano spray-dried powder could be easily and homogeneously dispersed in dermal oil gel in order to obtain an effective formulation for the treatment of allergic edema. Qualitative *ex vivo* penetration studies using a Raman microscopic correlation mapping proved the epidermal and also the upper dermal enrichment of the preparation. Furthermore, the addition of menthol penetration enhancer enriched the drug in the upper dermis of human abdominal skin, which is beneficial considering the expected effect. *In vivo* tests on mouse model of ear edema induced by croton oil showed similar anti-inflammatory efficiency of my levocetirizin-loaded oil gel to commercial Fenistil gel; moreover, the gel volume, and consequently the applied drug amount, could be decreased considerably with the addition of menthol (S3).

Publikációk

Tézisek alapjául szolgáló közlemények:

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.

Hivatkozások

- [1] A. Dévay, A gyógyszer technológia alapjai, Pécsi Tudományegyetem, 2013.
- [2] K. Park, „Controlled drug delivery systems: past forward and future back” *Journal of Controlled Release*, vol. 190, p. 3–8, 2014.
- [3] Y. Lu és K. Park, „Microencapsulation: methods and pharmaceutical applications,” *Encyclopedia of pharmaceutical science and technology, 4th edn. Informa Healthcare, USA*, 2012.
- [4] R. Al-Kassas, M. Bansal és J. Shaw, „Nanosizing techniques for improving bioavailability of drugs,” *Journal of controlled release*, vol. 260, p. 202–212, 2017.
- [5] H.-K. Chan és P. C. L. Kwok, „Production methods for nanodrug particles using the bottom-up approach,” *Advanced drug delivery reviews*, vol. 63, p. 406–416, 2011.
- [6] I. D. Rosca, F. Watari és M. Uo, „Microparticle formation and its mechanism in single and double emulsion solvent evaporation,” *Journal of controlled release*, vol. 99, p. 271–280, 2004.
- [7] M. Rawat és S. Saraf, „Formulation optimization of double emulsification method for preparation of enzyme-loaded Eudragit S100 microspheres,” *Journal of microencapsulation*, vol. 26, p. 306–314, 2009.
- [8] C. E. Mora-Huertas, H. Fessi és A. Elaissari, „Polymer-based nanocapsules for drug delivery,” *International journal of pharmaceuticals*, vol. 385, p. 113–142, 2010.
- [9] N. Oh és J.-H. Park, „Endocytosis and exocytosis of nanoparticles in mammalian cells,” *International journal of nanomedicine*, vol. 9, p. 51–63, 2014.
- [10] S. K. Sahoo, J. Panyam, S. Prabha és V. Labhasetwar, „Residual polyvinyl alcohol associated with poly (D, L-lactide-co-glycolide) nanoparticles affects their physical properties and cellular uptake,” *Journal of controlled release*, vol. 82, p. 105–114, 2002.

- [11] E. Pisani, E. Fattal, J. Paris, C. Ringard, V. Rosilio és N. Tsapis, „Surfactant dependent morphology of polymeric capsules of perfluorooctyl bromide: Influence of polymer adsorption at the dichloromethane–water interface,” *Journal of colloid and interface science*, vol. 326, p. 66–71, 2008.
- [12] Y. Wang, P. Li, Z. Peng, F. H. She és L. X. Kong, „Microencapsulation of nanoparticles with enhanced drug loading for pH-sensitive oral drug delivery for the treatment of colon cancer,” *Journal of applied polymer science*, vol. 129, p. 714–720, 2013.
- [13] A. S. Mujumdar és S. Devahastin, „Fundamental principles of drying,” *Exergex, Brossard, Canada*, vol. 1, p. 1–22, 2000.
- [14] L. Imre, Szárítási kézikönyv, Műszaki Könyvkiadó, 1974.
- [15] A. S. Mujumdar, Handbook of industrial drying, CRC press, 2006.
- [16] C. Arpagaus és H. Schwartzbach, „Scale-up from the Büchi Mini Spray Dryer B-290 to the Niro MOBILE MINOR, best@ buchi Information Bulletin,” *Number*, vol. 52, p. 2008, 2008.
- [17] C. Arpagaus, P. John, A. Collenberg és D. Rütli, „Nanocapsules formation by nano spray drying,” in *Nanoencapsulation technologies for the food and nutraceutical industries*, Elsevier, 2017, p. 346–401.
- [18] G. Kanojia, R. t. Have, P. C. Soema, H. Frijlink, J.-P. Amorij és G. Kersten, „Developments in the formulation and delivery of spray dried vaccines,” *Human vaccines & immunotherapeutics*, vol. 13, p. 2364–2378, 2017.
- [19] C. Arpagaus, D. Rütli és M. Meuri, „Enhanced solubility of poorly soluble drugs via spray drying,” *Drug Delivery Strategies for Poorly Water-Soluble Drugs*, p. 551–585, 2013.
- [20] T. W. Wong és P. John, „Advances in spray drying technology for nanoparticle formation,” *Handb Nanoparticles [Internet]. Cham: Springer International Publishing*, p. 329–46, 2016.
- [21] R. Vehring, „Pharmaceutical particle engineering via spray drying,” *Pharmaceutical research*, vol. 25, p. 999–1022, 2008.

- [22] R. Vehring, W. R. Foss és D. Lechuga-Ballesteros, „Particle formation in spray drying,” *Journal of aerosol science*, vol. 38, p. 728–746, 2007.
- [23] D. Santos, A. C. Maurício, V. Sencadas, J. D. Santos, M. H. Fernandes és P. S. Gomes, „Spray drying: an overview,” *Biomaterials-physics and chemistry-new edition*, p. 9–35, 2018.
- [24] A. B. D. Nandiyanto és K. Okuyama, „Progress in developing spray-drying methods for the production of controlled morphology particles: From the nanometer to submicrometer size ranges,” *Advanced powder technology*, vol. 22, p. 1–19, 2011.
- [25] A. Gharsallaoui, G. Roudaut, O. Chambin, A. Voilley és R. Saurel, „Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview,” *Food research international*, vol. 40, p. 1107–1121, 2007.
- [26] J. Turba, Porlasztók, Műszaki Könyvkiadó, 1976.
- [27] K. Schmid, C. Arpagaus és W. Friess, „Evaluation of the Nano Spray Dryer B-90 for pharmaceutical applications,” *Pharmaceutical development and technology*, vol. 16, p. 287–294, 2011.
- [28] C. Arpagaus, „A novel laboratory-scale spray dryer to produce nanoparticles,” *Drying Technology*, vol. 30, p. 1113–1121, 2012.
- [29] K. Schmid, „Spray drying of protein precipitates and Evaluation of the Nano Spray Dryer B-90,” 2011.
- [30] S. H. Lee, D. Heng, W. K. Ng, H.-K. Chan és R. B. H. Tan, „Nano spray drying: a novel method for preparing protein nanoparticles for protein therapy,” *International journal of pharmaceutics*, vol. 403, p. 192–200, 2011.
- [31] A. G. Büchi Labortechnik, *Nano Spray Dryer B-90 Brochure, Flawil, Switzerland, 11592236 en 1012*, 2010.
- [32] W. L. Chiou és S. Riegelman, „Pharmaceutical applications of solid dispersion systems,” *Journal of pharmaceutical sciences*, vol. 60, p. 1281–1302, 1971.
- [33] T. Vasconcelos, B. Sarmiento és P. Costa, „Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs,” *Drug discovery today*, vol. 12, p. 1068–1075, 2007.

- [34] F. Meng, U. Gala és H. Chauhan, „Classification of solid dispersions: correlation to (i) stability and solubility (ii) preparation and characterization techniques,” *Drug development and industrial pharmacy*, vol. 41, p. 1401–1415, 2015.
- [35] S. M. Jafari, C. Arpagaus, M. A. Cerqueira és K. Samborska, „Nano spray drying of food ingredients; materials, processing and applications,” *Trends in Food Science & Technology*, vol. 109, p. 632–646, 2021.
- [36] E. Ortega-Rivas, P. Juliano és H. Yan, „Food powders: physical properties, processing, and functionality,” 2006.
- [37] Y. Zhao és J. Yao, „Electrostatic characterization of electrohydrodynamic atomization process for particle fabrication,” *Powder technology*, vol. 314, p. 589–598, 2017.
- [38] K. Mosén, K. Bäckström, K. Thalberg, T. Schaefer, H. G. Kristensen és A. Axelsson, „Particle formation and capture during spray drying of inhalable particles,” *Pharmaceutical development and technology*, vol. 9, p. 409–417, 2005.
- [39] A. J. K. Atia, „Synthesis and antibacterial activities of new metronidazole and imidazole derivatives,” *Molecules*, vol. 14, p. 2431–2446, 2009.
- [40] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metronidazole#section=Spectral-Information>
- [41] S. Naveed, N. Waheed és S. Nazeer, „Degradation study of metronidazole in active and different formulation by UV spectroscopy,” *J Bioequiv Availab*, vol. 6, p. 124–127, 2014.
- [42] M. Szekalska és K. Winnicka, „Evaluation of hard gelatin capsules with alginate microspheres containing model drugs with different water solubility,” *Acta Pol. Pharm*, vol. 74, p. 1221–1230, 2017.
- [43] L. Nohemann, M. P. d. Almeida és P. C. Ferrari, „Floating ability and drug release evaluation of gastroretentive microparticles system containing metronidazole obtained by spray drying,” *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 53, 2017.

- [44] C. J. Lee, C. S. Nah, C. S. Teng, W. W. Jun és M. Saravanan, „Spray dried calcium gelled arabinoxylan microspheres: A novel carrier for extended drug delivery,” *Chemical Papers*, vol. 69, p. 1325–1330, 2015.
- [45] Ž. Vanić, O. Planinšek, N. Škalko-Basnet és I. Tho, „Tablets of pre-liposomes govern in situ formation of liposomes: Concept and potential of the novel drug delivery system,” *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 88, p. 443–454, 2014.
- [46] E. Esposito, E. Menegatti és R. Cortesi, „Hyaluronan-based microspheres as tools for drug delivery: a comparative study,” *International journal of pharmaceutics*, vol. 288, p. 35–49, 2005.
- [47] J. C. MENENDEZ és S. A. K. R. Adel, „Development of metronidazole controlled release pellets in the rotary fluid-bed spray granulator,” *Pharmazeutische Industrie*, vol. 65, p. 448–453, 2003.
- [48] N. Skalko-Basnet, Z. Pavelic és M. Becirevic-Lacan, „Liposomes containing drug and cyclodextrin prepared by the one-step spray-drying method,” *Drug development and industrial pharmacy*, vol. 26, p. 1279–1284, 2000.
- [49] M. Szekalska, K. Winnicka, A. Czajkowska-Kośnik, K. Sosnowska és A. Amelian, „EVALUATION OF ALGINATE MICROSPHERES WITH METRONIDAZOLE OBTAINED BY THE SPRAY DRYING TECHNIQUE.,” *Acta Poloniae Pharmaceutica*, vol. 72, p. 569–578, 2015.
- [50] M. Kilicarlan, M. Gumustas, S. Yildiz és T. Baykara, „Preparation and characterization of chitosan-based spray-dried microparticles for the delivery of clindamycin phosphate to periodontal pockets,” *Current drug delivery*, vol. 11, p. 98–111, 2014.
- [51] G. Perera, J. Barthelmes és A. Bernkop-Schnürch, „Novel pectin–4-aminothiophenole conjugate microparticles for colon-specific drug delivery,” *Journal of Controlled Release*, vol. 145, p. 240–246, 2010.
- [52] C. M. Oh, P. W. S. Heng és L. W. Chan, „Influence of hydroxypropyl methylcellulose on metronidazole crystallinity in spray-congealed polyethylene glycol microparticles and its impact with various additives on metronidazole release,” *AAPS PharmSciTech*, vol. 16, p. 1357–1367, 2015.

- [53] P. Di Martino, R. Censi, L. Malaj, D. Capsoni, V. Massarotti és S. Martelli, „Influence of solvent and crystallization method on the crystal habit of metronidazole,” *Crystal Research and Technology: Journal of Experimental and Industrial Crystallography*, vol. 42, p. 800–806, 2007.
- [54] C. F. Rediguieri, V. Porta, D. S. G. Nunes, T. M. Nunes, H. E. Junginger, S. Kopp, K. K. Midha, V. P. Shah, S. Stavchansky, J. B. Dressman és others, „Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: metronidazole,” *Journal of pharmaceutical sciences*, vol. 100, p. 1618–1627, 2011.
- [55] C. Chen, „Physicochemical, pharmacological and pharmacokinetic properties of the zwitterionic antihistamines cetirizine and levocetirizine,” *Current medicinal chemistry*, vol. 15, p. 2173–2191, 2008.
- [56] P. I. Hair és L. J. Scott, „Levocetirizine: a review of its use in the management of allergic rhinitis and skin allergies,” *Drugs*, vol. 66, p. 973–996, 2006.
- [57] G. P. van Balen, G. Caron, G. Ermondi, A. Pagliara, T. Grandi, G. Bouchard, R. Fruttero, P. Carrupt és B. Testa, „Lipophilicity behaviour of the zwitterionic antihistamine cetirizine in phosphatidylcholine liposomes/water systems,” *Pharmaceutical research*, vol. 18, p. 694–701, 2001.
- [58] A. Kazsoki, B. Palcsó, S. M. Omer, Z. Kovacs és R. Zelkó, „Formulation of Levocetirizine-Loaded Core–Shell Type Nanofibrous Orally Dissolving Webs as a Potential Alternative for Immediate Release Dosage Forms,” *Pharmaceutics*, vol. 14, p. 1442, 2022.
- [59] S. Jacob, A. B. Nair, J. Shah, N. Sreeharsha, S. Gupta és P. Shinu, „Emerging role of hydrogels in drug delivery systems, tissue engineering and wound management,” *Pharmaceutics*, vol. 13, p. 357, 2021.
- [60] <https://www.drugs.com/sfx/cetirizine-side-effects.html>
- [61] S. M. Gawchik és C. L. Saccar, „A risk-benefit assessment of intranasal triamcinolone acetonide in allergic rhinitis,” *Drug safety*, vol. 23, p. 309–322, 2000.

- [62] Y. Ohuchi, K. Yanai, E. Sakurai, H. Fukui, T. Yanagisawa és T. Watanabe, „Histamine-induced calcium mobilization in single cultured cells expressing histamine H1 receptors: a relationship between its sensitivity and the density of H1 receptors,” *International journal of molecular medicine*, vol. 1, p. 355–415, 1998.
- [63] Y. Kitamura, H. Nakagawa, T. Fujii, T. Sakoda, T. Enomoto, H. Mizuguchi, H. Fukui és N. Takeda, „Effects of antihistamine on up-regulation of histamine H1 receptor mRNA in the nasal mucosa of patients with pollinosis induced by controlled cedar pollen challenge in an environmental exposure unit,” *Journal of Pharmacological Sciences*, vol. 129, p. 183–187, 2015.
- [64] R. Leurs, M. K. Church és M. Taglialatela, „H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects,” *Clinical & Experimental Allergy*, vol. 32, p. 489–498, 2002.
- [65] R. A. Bakker, K. Wieland, H. Timmerman és R. Leurs, „Constitutive activity of the histamine H1 receptor reveals inverse agonism of histamine H1 receptor antagonists,” *European journal of pharmacology*, vol. 387, p. R5–R7, 2000.
- [66] C. R. Behl, H. K. Pimplaskar, A. P. Sileno és others, „Effects of physicochemical properties and other factors on systemic nasal drug delivery,” *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 29, p. 89–116, 1998.
- [67] L.-A. Keller, O. Merkel és A. Popp, „Intranasal drug delivery: Opportunities and toxicologic challenges during drug development,” *Drug delivery and translational research*, p. 1–23, 2021.
- [68] W. Berger, F. Hampel Jr, J. Bernstein, S. Shah, H. Sacks és E. O. Meltzer, „Impact of azelastine nasal spray on symptoms and quality of life compared with cetirizine oral tablets in patients with seasonal allergic rhinitis,” *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, vol. 97, p. 375–381, 2006.
- [69] M. A. Kaliner, „A novel and effective approach to treating rhinitis with nasal antihistamines,” *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, vol. 99, p. 383–391, 2007.
- [70] W. E. Berger, M. V. White, R. S. Group és others, „Efficacy of azelastine nasal spray in patients with an unsatisfactory response to loratadine,” *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, vol. 91, p. 205–211, 2003.

- [71] C. F. LaForce, J. Corren, W. J. Wheeler, W. E. Berger, R. S. Group és others, „Efficacy of azelastine nasal spray in seasonal allergic rhinitis patients who remain symptomatic after treatment with fexofenadine,” *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, vol. 93, p. 154–159, 2004.
- [72] M. A. Kaliner, J. Oppenheimer és J. R. Farrar, „Comprehensive review of olopatadine: the molecule and its clinical entities.,” in *Allergy & Asthma Proceedings*, 2010.
- [73] N. G. M. Schipper, S. G. Romeijn, J. C. Verhoef és F. W. H. M. Merkus, „Nasal insulin delivery with dimethyl- β -cyclodextrin as an absorption enhancer in rabbits: powder more effective than liquid formulations,” *Pharmaceutical research*, vol. 10, p. 682–686, 1993.
- [74] L. Illum, „Nasal drug delivery: new developments and strategies,” *Drug discovery today*, vol. 7, p. 1184–1189, 2002.
- [75] D. M. Vasa, L. A. O’Donnell és P. L. D. Wildfong, „Influence of dosage form, formulation, and delivery device on olfactory deposition and clearance: enhancement of nose-to-CNS uptake,” *Journal of Pharmaceutical Innovation*, vol. 10, p. 200–210, 2015.
- [76] L. T. Fasiolo, M. D. Manniello, E. Tratta, F. Buttini, A. Rossi, F. Sonvico, F. Bortolotti, P. Russo és G. Colombo, „Opportunity and challenges of nasal powders: Drug formulation and delivery,” *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 113, p. 2–17, 2018.
- [77] D. M. Vasa, I. S. Buckner, J. E. Cavanaugh és P. L. D. Wildfong, „Improved flux of levodopa via direct deposition of solid microparticles on nasal tissue,” *AAPS PharmSciTech*, vol. 18, p. 904–912, 2017.
- [78] L. Illum, „Nasal drug delivery—Recent developments and future prospects,” *Journal of controlled release*, vol. 161, p. 254–263, 2012.
- [79] A. Nanda, R. N. Sahoo, A. Pramanik, R. Mohapatra, S. K. Pradhan, A. Thirumurugan, D. Das és S. Mallick, „Drug-in-mucoadhesive type film for ocular anti-inflammatory potential of amlodipine: Effect of sulphobutyl-ether-beta-cyclodextrin on permeation and molecular docking characterization,” *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 172, p. 555–564, 2018.

- [80] A. Tanaka, T. Furubayashi, M. Tomisaki, M. Kawakami, S. Kimura, D. Inoue, K. Kusamori, H. Katsumi, T. Sakane és A. Yamamoto, „Nasal drug absorption from powder formulations: The effect of three types of hydroxypropyl cellulose (HPC),” *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 96, p. 284–289, 2017.
- [81] A. Bartkowiak, M. Rojewska, A. Biadasz, J. Lulek és K. Prochaska, „Surface properties and morphology of selected polymers and their blends designed to mucoadhesive dosage forms,” *Reactive and Functional Polymers*, vol. 118, p. 10–19, 2017.
- [82] Y. Zhao, M. B. Brown, R. H. Khengar, M. J. Traynor, P. Barata és S. A. Jones, „Pharmacokinetic evaluation of intranasally administered vinyl polymer-coated lorazepam microparticles in rabbits,” *The AAPS journal*, vol. 14, p. 218–224, 2012.
- [83] K. K. Jain, „Drug delivery systems-an overview,” *Drug delivery systems*, p. 1–50, 2008.
- [84] C. A. Ventura, M. Fresta, D. Paolino, S. Pedotti, A. Corsaro és G. Puglisi, „Biomembrane model interaction and percutaneous absorption of papaverine through rat skin: effects of cyclodextrins as penetration enhancers,” *Journal of drug targeting*, vol. 9, p. 379–393, 2001.
- [85] M. Paczkowska, M. Mizera, K. Lewandowska, M. Kozak, A. Miklaszewski és J. Cielecka-Piontek, „Effects of inclusion of cetirizine hydrochloride in β -cyclodextrin,” *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, vol. 91, p. 149–159, 2018.
- [86] C. Callens, E. Pringels és J. P. Remon, „Influence of multiple nasal administrations of bioadhesive powders on the insulin bioavailability,” *International journal of pharmaceutics*, vol. 250, p. 415–422, 2003.
- [87] R. Ambrus, M. Gergely, A. Zvonar, P. Szabó-Révész és E. Sipos, „The role of co-spray-drying procedure on the preformulation of intranasal propranolol hydrochloride,” *Acta Chimica Slovenica*, vol. 61, p. 601–607, 2014.

- [88] W. Cho, M.-S. Kim, M.-S. Jung, J. Park, K.-H. Cha, J.-S. Kim, H. J. Park, A. Alhalaweh, S. P. Velaga és S.-J. Hwang, „Design of salmon calcitonin particles for nasal delivery using spray-drying and novel supercritical fluid-assisted spray-drying processes,” *International journal of pharmaceutics*, vol. 478, p. 288–296, 2015.
- [89] D. Coucke, C. Vervaet, P. Foreman, P. Adriaensens, R. Carleer és J. P. Remon, „Effect on the nasal bioavailability of co-processing drug and bioadhesive carrier via spray-drying,” *International journal of pharmaceutics*, vol. 379, p. 67–71, 2009.
- [90] M. Quadir, H. Zia és T. E. Needham, „Development and evaluation of nasal formulations of ketorolac,” *Drug delivery*, vol. 7, p. 223–229, 2000.
- [91] A. H. Krauland, D. Guggi és A. Bernkop-Schnürch, „Thiolated chitosan microparticles: a vehicle for nasal peptide drug delivery,” *International journal of pharmaceutics*, vol. 307, p. 270–277, 2006.
- [92] K. H. Chen, M. Di Sabatino, B. Albertini, N. Passerini és V. L. Kett, „The effect of polymer coatings on physicochemical properties of spray-dried liposomes for nasal delivery of BSA,” *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 50, p. 312–322, 2013.
- [93] S. T. Lim, G. P. Martin, D. J. Berry és M. B. Brown, „Preparation and evaluation of the in vitro drug release properties and mucoadhesion of novel microspheres of hyaluronic acid and chitosan,” *Journal of Controlled Release*, vol. 66, p. 281–292, 2000.
- [94] M. A. Mouez, N. M. Zaki, S. Mansour és A. S. Geneidi, „Bioavailability enhancement of verapamil HCl via intranasal chitosan microspheres,” *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 51, p. 59–66, 2014.
- [95] S. K. Jain, M. K. Chourasia, A. K. Jain, R. K. Jain és A. K. Shrivastava, „Development and characterization of mucoadhesive microspheres bearing salbutamol for nasal delivery,” *Drug delivery*, vol. 11, p. 113–122, 2004.

- [96] C. D. Nagda, N. P. Chotai, D. C. Nagda, S. B. Patel és U. L. Patel, „Development and characterization of mucoadhesive microspheres for nasal delivery of ketorolac,” *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 66, p. 249–257, 2011.
- [97] S. Patil, A. Babbar, R. Mathur, A. Mishra és K. Sawant, „Mucoadhesive chitosan microspheres of carvedilol for nasal administration,” *Journal of drug targeting*, vol. 18, p. 321–331, 2010.
- [98] J. Varshosaz, H. Sadrai és R. Alinagari, „Nasal delivery of insulin using chitosan microspheres,” *Journal of microencapsulation*, vol. 21, p. 761–774, 2004.
- [99] E. Gavini, G. Rassu, L. Ferraro, A. Generosi, J. V. Rau, A. Brunetti, P. Giunchedi és A. Dalpiaz, „Influence of chitosan glutamate on the in vivo intranasal absorption of rokitamycin from microspheres,” *Journal of pharmaceutical sciences*, vol. 100, p. 1488–1502, 2011.
- [100] E. Gavini, G. Rassu, V. Sanna, M. Cossu és P. Giunchedi, „Mucoadhesive microspheres for nasal administration of an antiemetic drug, metoclopramide: in-vitro/ex-vivo studies,” *Journal of pharmacy and pharmacology*, vol. 57, p. 287–294, 2005.
- [101] A. Martinac, J. Filipović-Grčić, B. Perissutti, D. Voinovich és Ž. Pavelić, „Spray-dried chitosan/ethylcellulose microspheres for nasal drug delivery: swelling study and evaluation of in vitro drug release properties,” *Journal of microencapsulation*, vol. 22, p. 549–561, 2005.
- [102] A. Amelian, M. Szekalska, P. Ciosek, A. Basa és K. Winnicka, „Characterization and taste masking evaluation of microparticles with cetirizine dihydrochloride and methacrylate-based copolymer obtained by the spray drying,” *Acta pharmaceutica*, vol. 67, p. 113–124, 2017.
- [103] A. Amelian, K. Wasilewska, M. Wesoły, P. Ciosek-Skibińska és K. Winnicka, „Taste-masking assessment of orally disintegrating tablets and lyophilisates with cetirizine dihydrochloride microparticles,” *Saudi pharmaceutical journal*, vol. 25, p. 1144–1150, 2017.

- [104] K. Kontou-Fili, „H1-receptor antagonists in the management of allergic rhinitis: a comparative review,” *Clinical Immunotherapeutics*, vol. 2, p. 352–375, 1994.
- [105] P. Henriques, A. Fortuna és S. Doktorovová, „Spray dried powders for nasal delivery: Process and formulation considerations,” *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2022.
- [106] S. Ozaki, I. Kushida, T. Yamashita, T. Hasebe, O. Shirai és K. Kano, „Inhibition of crystal nucleation and growth by water-soluble polymers and its impact on the supersaturation profiles of amorphous drugs,” *Journal of pharmaceutical sciences*, vol. 102, p. 2273–2281, 2013.
- [107] K. L. Randall és C. A. Hawkins, „Antihistamines and allergy,” *Australian prescriber*, vol. 41, p. 41, 2018.
- [108] P. B. Patil, S. K. Datir és R. B. Saudagar, „A review on topical gels as drug delivery system,” *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, vol. 9, p. 989–994, 2019.
- [109] R. Balasubramanian, A. A. Sughir és G. Damodar, „Oleogel: A promising base for transdermal formulations,” *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP)*, vol. 6, 2012.
- [110] M. A. Cerqueira, F. Valoppi és K. Pal, *Oleogels and Organogels: A Promising Tool for New Functionalities*, vol. 8, MDPI, 2022, p. 349.
- [111] H. Walch, *Topical application of cetirizine and loratadine*, Google Patents, 2004.
- [112] C. Ciurlizza, F. Fernández, A. C. Calpena, R. Lázaro, A. Parra és B. Clares, „Semisolid formulations containing cetirizine: human skin permeation and topical antihistaminic evaluation in a rabbit model,” *Archives of dermatological research*, vol. 306, p. 711–717, 2014.
- [113] S. Subramanian, B. Raj Kapoor és C. Vijayaraghavan, „Design and physico-chemical evaluation of cetirizine dihydrochloride transdermal patches,” *Int. J. Res. Pharm. Sci*, vol. 2, p. 518–520, 2011.

- [114] J. Majumder, J. Deb, A. Husain, S. S. Jana és P. Dastidar, „Cetirizine derived supramolecular topical gel in action: rational design, characterization and in vivo self-delivery application in treating skin allergy in mice,” *Journal of Materials Chemistry B*, vol. 3, p. 6634–6644, 2015.
- [115] L. Sun, Z. Liu, D. Cun, H. HY Tong és Y. Zheng, „Application of nano-and micro-particles on the topical therapy of skin-related immune disorders,” *Current Pharmaceutical Design*, vol. 21, p. 2643–2667, 2015.
- [116] L. H. Kircik, „Microsphere technology: hype or help?,” *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, vol. 4, p. 27, 2011.
- [117] P. Party, C. Bartos, Á. Farkas, P. Szabó-Révész és R. Ambrus, „Formulation and in vitro and in silico characterization of “nano-in-micro” dry powder inhalers containing meloxicam,” *Pharmaceutics*, vol. 13, p. 211, 2021.
- [118] M. S. Jain, G. B. Lohare, M. M. Bari, R. B. Chavan, S. D. Barhate és C. B. Shah, „Spray drying in pharmaceutical industry: A review,” *Research Journal of pharmaceutical dosage forms and technology*, vol. 4, p. 74–79, 2012.
- [119] C. G. da Rosa, C. D. Borges, R. C. Zambiasi, M. R. Nunes, E. V. Benvenuti, S. R. da Luz, R. F. D’Avila és J. K. Rutz, „Microencapsulation of gallic acid in chitosan, β -cyclodextrin and xanthan,” *Industrial crops and products*, vol. 46, p. 138–146, 2013.
- [120] <https://www.malvernpanalytical.com/en/learn/knowledge-center/usermanuals/MAN0247EN>
- [121] G. Ottaviani, S. Martel és P.-A. Carrupt, „Parallel artificial membrane permeability assay: a new membrane for the fast prediction of passive human skin permeability,” *Journal of medicinal chemistry*, vol. 49, p. 3948–3954, 2006.
- [122] B. Sipos, P. Szabó-Révész, I. Csóka, E. Pallagi, D. G. Dobó, P. Bélteky, Z. Kónya, Á. Deák, L. Janovák és G. Katona, „Quality by design based formulation study of meloxicam-loaded polymeric micelles for intranasal administration,” *Pharmaceutics*, vol. 12, p. 697, 2020.

- [123] P. J. Caspers, C. Nico, T. C. Bakker Schut, J. de Sterke, P. D. A. Pudney, P. R. Curto, A. Illand és G. J. Puppels, „Method to quantify the in vivo skin penetration of topically applied materials based on confocal Raman spectroscopy,” *Translational Biophotonics*, vol. 1, p. e201900004, 2019.
- [124] M. Bakonyi, A. Gácsi, A. Kovács, M.-B. Szűcs, S. Berkó és E. Csányi, „Following-up skin penetration of lidocaine from different vehicles by Raman spectroscopic mapping,” *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 154, p. 1–6, 2018.
- [125] J. Vicente, J. Pinto, J. Menezes és F. Gaspar, „Fundamental analysis of particle formation in spray drying,” *Powder technology*, vol. 247, p. 1–7, 2013.
- [126] http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_m53670.html
- [127] S. B. Teja, S. P. Patil, G. Shete, S. Patel és A. K. Bansal, „Drug-excipient behavior in polymeric amorphous solid dispersions,” *Journal of Excipients and Food Chemicals*, vol. 4, 2016.
- [128] K. K. Nanda, „Size-dependent melting of nanoparticles: Hundred years of thermodynamic model,” *Pramana*, vol. 72, p. 617–628, 2009.
- [129] S. K. Gupta, M. Talati és P. K. Jha, „Shape and size dependent melting point temperature of nanoparticles,” in *Materials Science Forum*, 2008.
- [130] J. S. LaFontaine, L. K. Prasad, C. Brough, D. A. Miller, J. W. McGinity és R. O. Williams, „Thermal processing of PVP-and HPMC-based amorphous solid dispersions,” *AAPS PharmSciTech*, vol. 17, p. 120–132, 2016.
- [131] P. J. Marsac, T. Li és L. S. Taylor, „Estimation of drug–polymer miscibility and solubility in amorphous solid dispersions using experimentally determined interaction parameters,” *Pharmaceutical research*, vol. 26, p. 139–151, 2009.
- [132] P. Muhammed Shafi és A. Chandra Bose, „Impact of crystalline defects and size on X-ray line broadening: A phenomenological approach for tetragonal SnO₂ nanocrystals,” *AIP Advances*, vol. 5, p. 057137, 2015.
- [133] A. Kaur, P. K. Parmar és A. K. Bansal, „Evaluation of different techniques for size determination of drug nanocrystals: A case study of celecoxib nanocrystalline solid dispersion,” *Pharmaceutics*, vol. 11, p. 516, 2019.

- [134] P. Roumanille, V. Baco-Carles, C. Bonningue, M. Gougeon, B. Duployer, P. Monfraix, H. Le Trong és P. Tailhades, „Bi₂ (C₂O₄)₃ and Bi (C₂O₄) OH oxalates thermal decomposition revisited. formation of nanoparticles with a lower melting point than bulk bismuth,” *Inorganic Chemistry*, vol. 56, p. 9486–9496, 2017.
- [135] J. Hu, Y. Dong, W. K. Ng és G. Pastorin, „Preparation of drug nanocrystals embedded in mannitol microcrystals via liquid antisolvent precipitation followed by immediate (on-line) spray drying,” *Advanced Powder Technology*, vol. 29, p. 957–963, 2018.
- [136] A. Gu és N. J. Wheate, „Macrocycles as drug-enhancing excipients in pharmaceutical formulations,” *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, vol. 100, p. 55–69, 2021.
- [137] E. B. Noruzi, M. Molaparast, M. Zarei, B. Shaabani, Z. Kariminezhad, B. Ebadi, V. Shafiei-Irannejad, M. Rahimi és J. Pietrasik, „Para-sulfonatocalix [n] arene-based biomaterials: Recent progress in pharmaceutical and biological applications,” *European journal of medicinal chemistry*, vol. 190, p. 112121, 2020.
- [138] G. Crini, S. Fourmentin, É. Fenyvesi, G. Torri, M. Fourmentin és N. Morin-Crini, „Fundamentals and applications of cyclodextrins,” *Cyclodextrin fundamentals, reactivity and analysis*, p. 1–55, 2018.
- [139] J. Zhou, G. Yu és F. Huang, „Supramolecular chemotherapy based on host–guest molecular recognition: a novel strategy in the battle against cancer with a bright future,” *Chemical Society Reviews*, vol. 46, p. 7021–7053, 2017.
- [140] C. M. A. Gangemi, R. Puglisi, A. Pappalardo és G. T. Sfrassetto, „Supramolecular complexes for nanomedicine,” *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 28, p. 3290–3301, 2018.
- [141] L. Gao, H. Wang, B. Zheng és F. Huang, „Combating antibiotic resistance: Current strategies for the discovery of novel antibacterial materials based on macrocycle supramolecular chemistry,” *Giant*, vol. 7, p. 100066, 2021.
- [142] A. H. Ceruelos, L. C. Romero-Quezada, J. R. Ledezma és L. L. Contreras, „Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update,” *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, vol. 23, p. 397–401, 2019.

- [143] Z. Miskolczi és L. Biczók, „Inclusion complex formation of ionic liquids with 4-sulfonatocalixarenes studied by competitive binding of berberine alkaloid fluorescent probe,” *Chemical Physics Letters*, vol. 477, p. 80–84, 2009.
- [144] W. Yang, R. Manek, W. M. Kolling, M. Brits, W. Liebenberg és M. M. De Villiers, „Physicochemical characterization of hydrated 4-sulphonato-calix [n] arenes: thermal, structural, and sorption properties,” *Supramolecular Chemistry*, vol. 17, p. 485–496, 2005.
- [145] D. J. Blundell, „On the interpretation of multiple melting peaks in poly (ether ether ketone),” *Polymer*, vol. 28, p. 2248–2251, 1987.
- [146] B. Testa, A. Pagliara és P.-A. Carrupt, „The molecular behaviour of cetirizine,” *Clinical & Experimental Allergy*, vol. 27, p. 13–18, 1997.
- [147] J. E. A. Comer és D. Manallack, „Ionization constants and ionization profiles,” 2014.
- [148] A. Pomázi, R. Ambrus, P. Sipos és P. Szabó-Révész, „Analysis of co-spray-dried meloxicam–mannitol systems containing crystalline microcomposites,” *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, vol. 56, p. 183–190, 2011.
- [149] R. Schiller, „The Stokes-Einstein law by macroscopic arguments,” *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part C. Radiation Physics and Chemistry*, vol. 37, p. 549–550, 1991.
- [150] M. M. Tzanova, E. Randelov, P. C. Stein, M. Hiorth és M. P. Di Cagno, „Towards a better mechanistic comprehension of drug permeation and absorption: Introducing the diffusion-partitioning interplay,” *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 608, p. 121116, 2021.
- [151] H. Trommer és R. H. H. Neubert, „Overcoming the stratum corneum: the modulation of skin penetration,” *Skin pharmacology and physiology*, vol. 19, p. 106–121, 2006.
- [152] R. J. Babu és J. K. Pandit, „Effect of cyclodextrins on the complexation and transdermal delivery of bupranolol through rat skin,” *International journal of pharmaceutics*, vol. 271, p. 155–165, 2004.

- [153] A. Kanani, R. Schellenberg és R. Warrington, „Urticaria and angioedema,” *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, vol. 7, p. 1–10, 2011.
- [154] P. R. Criado, R. F. J. Criado, N. Y. S. Valente, L. B. Queiroz, J. E. C. Martins és C. Vasconcellos, „The inflammatory response in drug-induced acute urticaria: ultrastructural study of the dermal microvascular unit,” *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 20, p. 1095–1099, 2006.
- [155] K. Cal, „Skin disposition of menthol after its application in the presence of drug substances,” *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, vol. 29, p. 449–454, 2008.
- [156] R. C. Rowe, P. Sheskey és M. Quinn, *Handbook of pharmaceutical excipients*, Libros Digitales-Pharmaceutical Press, 2009.

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm témavezetőmnek, dr. Feczkó Tivadarnak, hogy támogatta munkámat, valamint külön köszönöm dr. Tóth Juditnak segítőkészségét, türelmét és hasznos tanácsait.

Ezen felül szeretném megköszönni a Pannon Egyetem Műszaki Kémiai Kutatóintézet, illetve a Természettudományi Kutatóközpont azon dolgozóinak munkáját, akik valamilyen formában hozzájárultak a kutatómunkámhoz, illetve doktori munkám elkészítéséhez.

Köszönetet mondok Jakab Miklósnak a pásztázó elektronmikroszkópos felvételek készítéséért, Trif Lászlónak a TG és DSC felvételekért, dr. Kristófné dr. Makó Évának a röntgendiffrakciós felvételekért, a Szegedi Tudományegyetem dolgozóinak a kioldási, permeabilitási és Raman mikroszkópos vizsgálatokért, valamint az Egis Gyógyszergyár Zrt. munkatársainak az *in vivo* kísérletekért.

A kísérleti munkák kivitelezését a GINOP-2.2.1-15-2016-00023 számú pályázat anyagi támogatása tette lehetővé.