

Furoszemid hatóanyag-tartalmú elektrosztatikus szálképzéssel előállított bukkális nanoszálalás gyógyszerhordozó-rendszerek formulálása

Doktori tézisek

Dr. Kovács Andrea

Semmelweis Egyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Zelkó Romána, D.Sc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Ujhelyi Gabriella, Ph.D., címzetes egyetemi docens
Dr. Juriga Dávid, Ph.D., tudományos segédmunkatárs

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Antal István, Ph.D., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Bácskay Ildikó, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Tóthfalusi László, Ph.D., egyetemi docens

Budapest
2020

1. Bevezetés

A gyógyszeripari készítményfejlesztések magas ráfordított költséggel zajlanak és sokszor igen hosszú időt vesznek igénybe, ez idő alatt a fejlesztő gyógyszertechnológusoknak számos kihívással kell szembenéznük, legyenek azok originális vagy akár ún. hozzáadott értékkel rendelkező gyógyszerfejlesztések.

Sajnos napjainkban a potenciális gyógyszerjelölt molekulák zöme alacsony vízoldhatósággal és rossz membrán-permeabilitással rendelkezik. Ezek leküzdése érdekében számos stratégia áll a rendelkezésünkre. Fontos szem előtt tartani, hogy a gyógyszerhatás kialakulásának feltétele a hatóanyag oldott állapotba kerülése és tartása, emiatt a rossz vízoldhatóságú, a biofarmáciai osztályozási rendszer (BCS) II. IV. osztályába tartozó hatóanyagok oldhatóság-növelése válhat szükségessé a fejlesztések során. Továbbá a BCS III és BCS IV osztályba tartozó hatóanyagok esetében a permeabilitás növelése szintén próbára teheti a gyógyszertechnológusokat.

Az innovatív, nem konvencionális gyógyszerformulációk között egyre nagyobb teret nyernek a nanoszálás struktúrák. Azonban a nanoszálás rendszereknek nemcsak a gyógyszerészeti jelentőségük kiemelkedő, de orvosi területeken is széleskörűen használhatóak. Egyedülálló mikro-, és makroszerkezeti tulajdonságaik lehetővé teszik a hatóanyag amorf állapotában történő alkalmazását, vagy az extracelluláris mátrixhoz hasonló szerkezetüknek köszönhetően, a szövetpótlásban implantátumként is alkalmazhatóak, akár sebkezelési területen is. Így a nanoszálás rendszerek jó alternatívát jelentenek a BCS II és IV-es osztályba tartozó hatóanyagok oldhatóság növelésére, és akár szisztémás, akár lokális alkalmazásuk lehetséges.

Gyógyszerészeti szempontból a nanoszálás formulációk előnyei között említendő a hatóanyag amorf állapotban történő megtartása, a nagy fajlagos felület, a porózus szerkezet, amelyek lehetővé teszik a hatóanyag gyors kioldódását, és növelik a látszólagos oldhatóságot, ami a biohasznosulás növelését eredményezheti. Ezen túlmenően lehetséges a módosított hatóanyagleadás is, ami a megfelelően megválasztott polimerek segítségével, felületkezeléssel, vagy akár koaxiális szálképzéssel valósítható meg.

Többféle szálképzési technológiát ismerünk, azonban a legelterjedtebb az elektrosztatikus szálképzés. A technológia oldószer elpárologtatáson alapul, amely során a hatóanyag amorf állapotban stabilizálható, a molekuláris mobilitás csökkenése

révén, miközben amorf szilárd diszperzió vagy amorf szilárd oldat keletkezik. A keletkezett termék stabilitása a polimerek és a hatóanyag közötti interakciók számától és erősségétől függ, amit alapvetően meghatároz a termék összetétele. Fontos hangsúlyozni, hogy a szálképzés során kialakuló amorf szilárd diszperziók képesek hosszú távon is amorf állapotban megőrizni a hatóanyagot, ezáltal sokkal stabilabbak, mint a tisztán amorf hatóanyagok, amelyek előállítása csak laboratóriumi léptékben lehetséges, és csak rövid távú stabilitást mutatnak.

A furoszemid a BCS rendszer IV. osztályába tartozik, az alacsony vízdékonysága (5-20 µg/ml, pH=7-en) és a rossz membrán-permeabilitásának következtében. Farmakológiai szempontból a kacsdiuretikumok közé sorolható, terápiás indikációi között renális, kardiális hipertenzió, vagy különböző ödémás kórképek kezelése áll. Per os vagy intravénás alkalmazása során számos szisztémás mellékhatás léphet fel, ilyen például a poliúria, szájszárazság, szédülés és gasztrointesztinális problémák. Kismértékű, és a gasztrointesztinális-rendszerben változékony (gyomor és a vékonybél felső szakasza) abszorpció jellemzi. Ezen tulajdonságai, és az intesztinális efflux-proteinek jelenléte miatt, alacsony biológiai hasznosulással rendelkezik, amely tovább nehezíti terápiás felhasználását.

A furoszemid tartalmú konvencionális tabletták alkalmazásának további korlátja a lassú hatáskezdés és alacsony biohasznosulás, ami miatt sürgősségi esetekben, mint akut szívelégtelenség, vagy agy-, illetve tüdőödéma, jelenleg csak az invazív, intravénás készítmények használata célravezető.

A forgalomban lévő furoszemid tartalmú gyógyszerek között leginkább tablettákkal, illetve injekciókkal találkozhatunk. Azonban a fentebb leírt problémák kiküszöbölése érdekében számos fejlesztés történik különböző gyógyszerformák előállítására, ezek között találunk gyorsan kioldódó tablettákat, különböző komplexeket, de már nanoszálás gyógyszerhordozókra is akad példa.

Nemcsak a megválasztott formulációs technológia, de a terápiás beviteli utak is jelentősen befolyásolják a hatóanyag felszívódását, biohasznosulását. A transzmukozális gyógyszerformák, így a mukoadhezív bukkális hatóanyag-hordozó-rendszerek formulálása is kedvező alternatívát nyújt olyan rossz vízdékonyságú hatóanyagok esetében, mint a furoszemid. A bukkális formulációk lehetőséget biztosítanak a biohasznosulás növelésére azáltal, hogy elkerülik a first-pass

metabolizmust, és a nyálkahártya nagyfokú vaszkularizációjának köszönhetően a hatóanyag könnyen a szisztémás keringésbe juthat, így lehetővé válik a csökkentett dózis alkalmazása is a hatékony terápia során. Azonban a bukkális epithelium egyfajta barrier funkcióval is rendelkezik, a különböző mikroorganizmusok, illetve a káros anyagok elleni védelemként, de ezzel nehezítve a gyógyszer-hatóanyagok penetrációját, így a furoszemidét is. Ennek következtében permeáció- fokozó segédanyagok (epesavak sói, komplex-képzők, ciklodextrinek, felületaktív anyagok, zsírsavak stb.) alkalmazása válhat szükségessé, a megfelelő abszorpció elérése érdekében. A formulálás során további megoldandó problémát jelenthet az ízfedés és a mukoadhezivitás biztosítása is. A formulációval kapcsolatos kihívások mellett, nem elhanyagolható, hogy a bukkális készítményekkel lehetséges az invazív beavatkozás nélküli alkalmazás sürgősségi helyzetekben is. Továbbá lehetőséget teremthet a pediátriai felhasználás területén is, ahol jelenleg nincs elérhető megfelelő dózisú szilárd készítmény a forgalomban.

Az elektrosztatikus szálképzett hatóanyag-hordozó-rendszerek a nanotechnológia és az amorf szilárd diszperziók előnyeit egyesítik, ezáltal kedvező alternatívát nyújtanak a furoszemid vagy más BCS IV-es hatóanyag formulálása során. Előnyeik között említendő a nagy porozitás, a nagy fajlagos felület, a hatóanyag amorf állapotban való tartása, és így az oldhatóság növelése. További nem-ionos felületaktív anyag hozzáadásával az oldhatóság mellett a furoszemid permeabilitásának a növelésére is kedvező hatással lehetnek. A furoszemid hatóanyag-tartalmú bukkális nanoszálal gyógyszerformulációk kombinálják a fentebb említett előnyös tulajdonságokat, így egy új kedvező lehetőséget jelenthetnek a pediátriai alkalmazásban is.

2. Cékitűzések

Doktori munkám célja furoszemid hatóanyag-tartalmú elektrosztatikus szálképzéssel előállított bukkális nanoszálás gyógyszerhordozó-rendszerek formulálása, és azok mikro-, illetve makroszerkezeti jellemzése volt. A megfelelő mukoadhezivitás és elaszticitás biztosítása érdekében hidroxipropil cellulózt (HPC) választottam a formuláció alapjául, amely szálképezhetőségét poli(vinilpirrolidon) (PVP) hozzáadásával növeltem. Ezt követően egyéb fizikai-kémiai vizsgálatokat végeztem a különböző tömegarányú kompozit rendszereken a megfelelő összetétel meghatározására.

A disszertáció ezen részének célkitűzései az alábbiak voltak:

- Furoszemid tartalmú nanoszálás lapkák formulálása bukkális alkalmazás céljából,
- Összefüggés keresése a különböző HPC/PVP arányú összetételek és azok reológiai tulajdonságai között,
- Az előállított szálas formulációk morfológiai és szilárd-fázisú jellemzése,
- A szálképezhetőség előre vetítése a kiindulási vizes prekursorok reológiai tulajdonságai alapján,
- A legjobb szálképezhetőséggel rendelkező kompozit-összetétel meghatározása a preformulációs vizsgálatok alapján.

A kiválasztott összetétel továbbfejlesztése céljából különböző oldhatóságnövelő segédanyagokat tartalmazó formulációk összehasonlító vizsgálatait végeztem.

A munka ezen részének célkitűzései az alábbiak voltak:

- Nátrium-hidroxid (NaOH) vagy trietanolamin (TEA) tartalmú formulációk előállítása, a korábbiakban meghatározott összetétel továbbfejlesztésével,
- Morfológiai és szilárd-fázisú karakterizálása a különböző oldhatóságnövelő segédanyag-tartalmú nanoszálás formulációknak,
- A minták mikroszerkezeti és funkcióval összefüggő sajátságai közötti kapcsolat feltárása,
- A különböző oldhatóságnövelő segédanyagok hatásának vizsgálata az elektrosztatikus szálképzésre és a furoszemid hatóanyag-tartalmú nanoszálás minták stabilitási tulajdonságaira.

3. Módszerek

3.1. Felhasznált anyagok

BCS IV-es osztályba tartozó modell hatóanyagként furoszemid (FUR, $M_r=330,74$ g/mol Sigma-Aldrich) került kiválasztásra. Mukoadhezív szálképző polimerként hidroxipropil- cellulózt (HPC, Klucel EXF Pharm, $M_r \sim 80000$) és poli(vinilpirrolidon)-t (PVP, Kollidon 90 F, $M_r \sim 1000000-1500000$) alkalmaztam. A hatóanyag vízoldhatóság növelésére trietanolamin (TEA, Ph. Eur.8.0., Molar Chemicals, Budapest, Magyarország), mint szolubilizálószer, vagy nátrium-hidroxid vizes oldata (NaOH, Ph.Eur.8.0., Molar Chemicals, Budapest, Magyarország), mint pH-módosító került felhasználásra, míg oldószerként tisztított vizet alkalmaztam.

3.2. Mintakészítés

3.2.1. Preformulációs mintakészítés

A preformulációs vizsgálatokhoz a teljes polimer tartalomra nézve 15 m/m%-os különböző tömegarányú HPC/PVP (5/5, 6/4, 7/3, 8/2, 9/1) alapú vizes prekurzorokat készítettem, melyek furoszemidre nézve 1 m/m%-osak, trietanolaminra 1,5 m/m%-osak voltak. Az oldat készítése végig szobahőmérsékleten zajlott, a FUR tisztított vízben való oldása hozzáadott TEA segítségével kevertetés mellett történt, ezt követően eltérő mennyiségű PVP került hozzáadásra, majd a homogenitás elérése után a meghatározott mennyiségű HPC-t kisebb részletekben adtam a rendszerhez és szintén teljes homogenitásig kevertettem. Az elkészített prekurzorokból 25°C-on történt a szálképzés, egységesen 25 kV feszültség alkalmazása mellett, 15 cm kollektor-tű távolságnál, 1,2 mm-es átmérőjű tűvel, 0,3 ml/h áramlási sebesség mellett. Ezt követően az elkészült minták szobahőmérsékleten száradtak, majd alumínium fóliába zárt csomagolásra kerültek.

3.2.2. Különböző oldódást elősegítő segédanyagokat és furoszemidet tartalmazó polimer prekurzorok előállítása

Két különböző összetételt készítettem, melyeket ezt követően összehasonlító vizsgálatoknak vettem alá. Az első összetétel, a preformulációs vizsgálatok során meghatározott 6/4 HPC/PVP arányú prekurzor, elkészítése a korábban ismertetett

módon történt. A FUR 1 m/m%-os tisztított vizes törzsoldata készült, szolubilizálószerként

1,5 m/m% TEA-nal, szobahőmérsékleten, kevertetés mellett, teljes oldódásig. A hatóanyag feloldódását követően a pH $8,4 \pm 0,2$ volt. A viszkózus prekursor előállítása 15 m/m% polimerrel történt szobahőmérsékleten, 6/4 tömeg arányú HPC/PVP-vel. Először a PVP-t adtam a rendszerhez, majd a teljes oldódást követően a HPC-t apró részletekben, ezt követően több órás kevertetéssel homogén rendszert kaptam.

A második prekursor szintén 1 m/m%-ban tartalmazta a FUR-t, és a tisztított vízben való oldódást NaOH oldat hozzáadásával segítettem, kevertetéssel a teljes oldódás eléréséig. Az így előállt FUR tartalmú oldat pH-ja $9,8 \pm 0,2$ volt minden esetben. A korábbiakban meghatározott 6/4 HPC/PVP arányt megtartottam, azonban a megfelelő szálképzéshez a teljes polimer koncentráció 17 m/m%-ra való emelése volt szükséges. A polimerek hozzáadása a fentebb leírt módon történt.

3.2.3. Hatóanyag nélküli prekursorok előállítása

A szilárd fázisú jellemzéshez szükséges volt hatóanyagot nem tartalmazó szálas minták előállítása is, az ezekhez szükséges kiindulási oldatok hasonló módon készültek, mint a hatóanyag-tartalmúak. A jobb szálképezhetőség elérése érdekében módosítottam az összetételt. Változtattam az alkalmazott NaOH és TEA mennyiségét annak érdekében, hogy az előállt prekursor pH-ja megegyezzen a hatóanyagot is tartalmazó pH-jával. A csökkentett mennyiségű NaOH vagy TEA hozzáadása után a polimerek oldathoz adása következett. A teljes polimer koncentráció kismértékű változtatásával, a TEA tartalmú prekursor további 2 m/m% PVP hozzáadásával készült, így a teljes polimer tartalom 17 m/m% lett. Először TEA került az oldatba pH $8,4 \pm 0,2$ érték eléréséig, majd a 15 m/m% 6/4 tömeg arányú HPC/PVP, a korábban leírtak szerint. Végül további 2 m/m% PVP került hozzáadásra. Az NaOH tartalmú hatóanyag-mentes prekursor elkészítéséhez 9,8-as pH-ra hígított NaOH vizes oldatában kerültek oldásra a polimerek, a hatóanyag-tartalmú prekursor készítésével megegyező módon.

3.2.4. Különböző oldódást elősegítő segédanyagokat és furoszemidet, valamint hatóanyagot nem tartalmazó nanoszálas minták előállítása

A nanoszálak elektrosztatikus szálképzéssel készültek (eSpinCube, SpinSplit Kft., Budapest, Magyarország). Az elkészített polimer oldatokat fecskendőbe töltöttem,

amelyek teflon csővel csatlakoztak egy fém tűhöz (22G, belső átmérő 0,7 mm). A képződő szálakat alumínium kollektoron gyűjtöttem. A SEM és FTIR mérésekhez alufóliával borítottam a kollektort a minták felfogására, míg a PALS és XRD mérésekhez sütőpapírt használtam, a könnyebb mintaeltávolítás érdekében.

A megfelelő szálképzéshez, a TEA-, és hatóanyag-tartalmú minta esetében az alábbi paramétereket alkalmaztam: 14 cm kollektor-tű távolság, 18 kV feszültség, 0,15 $\mu\text{l/s}$ áramlási sebesség (az elkészült TEA és hatóanyag-tartalmú minták: NF-FUR-TEA). A pH-módosító NaOH tartalmú oldat esetén: 13 cm kollektor-tű távolság, 19 kV feszültség, 0,15 $\mu\text{l/s}$ áramlási sebesség (a FUR és NaOH-tartalmú szálak: NF-FUR-NaOH)

Az alkalmazott paraméterek változtak a hatóanyag nélküli szálak szálképzése esetében:

12 kV feszültség, 0,1 $\mu\text{l/s}$ áramlási sebesség, mind a kétféle összetételnél és 14,5 cm kollektor-tű távolság a TEA-tartalmú minta esetében (az elkészült szálak: NF-PLACEBO-TEA) és 14 cm az NaOH-tartalmú mintánál (az elkészült szálak: NF-PLACEBO-NaOH). A szálképzés 22 ± 1 °C és 43 ± 3 % relatív páratartalom mellett történt.

3.2.5. Fizikai keverékek készítése

A fizikai porkeverékek készítése mozsárban, kézi homogenizálással történt. A TEA tartalmú fizikai keverékek (hatóanyag-tartalmú és anélküli) esetében, a polimer oldatnak megfelelő szilárd alkotók keverésével és a TEA hozzáadásával, míg az NaOH-tartalmú prekurzornak megfelelő fizikai keverékek minden esetben NaOH hozzáadása nélkül készültek, így csak a polimerek fizikai keveréke készült, vagy a polimerek és hatóanyag fizikai keveréke. PALS mérésekhez szükséges volt a fizikai keverékeket tablettává préselni, ez direkt préseléssel történt, 1 tonna, 20 sec, 0,2 gramm anyag alkalmazásával.

3.3. Vizsgálati módszerek

3.3.1. Reológiai vizsgálatok

A prekurzorok reológiai tulajdonságainak vizsgálatára Kinexus Pro reométert (Malvern Instruments Ltd., Malvern, UK) használtam. Az adatok regisztrálása rSpace Kinexus Pro 1.3 szoftverrel történt (Malvern Instruments Ltd., Malvern, UK). A tárolási (G') és veszteségi modulus (G'') meghatározására oszcillációs reológiai mérést végeztem.

3.3.2. Pásztázó elektronmikroszkópos felvételek (SEM) és szálátmérő-eloszlás elemzése

Az elektrosztatikus szálképzés során előállított minták morfológiai vizsgálatára pásztázó elektronmikroszkópot használtunk, szekunder elektronok detektálásán alapuló képalkotással (JEOL 6380LVa és JEOL 5610LV, Tokió, Japán). A SEM felvételek alapján Image J program (US National Institute of Health) segítségével meghatároztam a szálátmérőket, amelyek eloszlás-elemzése SPSS 20.0 szoftver csomaggal (SPSS Inc., Chicago IL, USA) történt.

3.3.3. ATR-FTIR spektroszkópia (gyengített teljes reflexiós Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópia)

A szálas minták, a fizikai keverékek és az alapanyagok ATR-FTIR spektrumait Jasco FT/IR-4200 spektrométerrel, ATR feltétellel (Jasco ATR PRO470-H) vettem fel, 400-4000 cm^{-1} tartományban.

3.3.4. Röntgen diffrakció (XRD) vizsgálatok

A röntgen diffraktogramok felvétele X'pert Pro MDP típusú diffraktométer készülékkel (PANalytical, Amelo, Netherlands) történt, amely célja a hatóanyag kristály állapotának vizsgálata a különböző mintákban.

3.3.5. Pozitron annihilációs élettartam spektroszkópiai mérések (PALS)

A szálas minták és a megfelelő fizikai keverékek mikroszerkezeti vizsgálatához, az anyagot jellemző szabadüreg-térfogatok és azok anyagon belüli eloszlására pozitronannihilációs élettartam spektroszkópiai vizsgálatot alkalmaztunk (BaF2 /XP2020Q detektor és Ortec elektronika) hordozómentes $^{22}\text{NaCl}$ pozitron forrással. A

diszkrét élettídek kiértékelése RESOLUTION programmal, míg az élettídek eloszlásának kiértékelése MELT programmal történt.

3.3.6. Gyorsított stabilitás vizsgálat

A nanoszálás mintákat gyorsított stabilitás vizsgálatához alufóliába csomagoltan, légmentesen záró műanyag tasakba és zárt tárolóedényben helyeztem el, amelyek stabilitási szekrénybe kerültek tárolásra (Sanyo típus 022, Leicestershire, UK) 1-4 hétig kontrollált körülmények között (40 ± 2 °C, $75 \pm 5\%$ relatív páratartalom).

3.3.7. Furoszemid-tartalom meghatározása és *in vitro* kioldódás vizsgálat

A nanoszálás minták kioldódása és FUR-tartalom meghatározása Jasco 530 UV–vis spektrofotométerrel (Agilent 8453 UV–vis Diode Array System, USA) 277 nm-en történt. A kalibrációhoz 0,5 mg/ml FUR törzsoldat (0,1M NaOH oldat, Ph.Eur.8) különböző pH 6,8 foszfát-pufferrel ($0,025 \text{ mol/dm}^3 \text{ KH}_2\text{PO}_4$) történő hígításait vizsgáltam. Az *in vitro* kioldódás vizsgálat kis térfogatú módszerrel történt, az *in vivo* bukkális környezet szimulálása érdekében. A szálas minták kioldódása 20 ml 37 ± 1 °C-ra temperált pH 6,8 foszfát pufferben, 50 rpm-es kevertetés mellett valósult meg. A különböző időpontokban levett minták hatóanyag-tartalmát megfelelő hígítás után spektrofotométerrel határoztam meg.

4. Eredmények

Az értekezés új tudományos eredményei

- Elsőként állítottam elő elektrosztatikus szálképzéssel furoszemidet tartalmazó HPC/PVP kompozit nanoszálakat bukkális alkalmazás céljára. Oldószerként teljesen inert, tisztított vizet alkalmaztam, a jelenleg igen elterjedt szerves oldószeres rendszerek helyett (1,3). Az optimális kompozit arány meghatározása reológiai és elektronmikroszkópos felvételek és a szálátmérők statisztikai analízise segítségével történt (1).
- Elsőként hasonlítottam össze mikro- és makroszerkezeti szempontból szolubilizáló szerként, trietanolamint (TEA), illetve pH-módosítóként nátrium-hidroxidot (NaOH) tartalmazó furoszemid (FUR) hatóanyag-tartalmú elektrosztatikus szálképzéssel előállított HPC/PVP kompozit szálakat. A szálak minták összehasonlító vizsgálata során igazolódott mind a két formula esetén a hatóanyag amorf-só formaként való jelenléte (3).
- A TEA és NaOH tartalmú furoszemid hatóanyag-tartalmú szálak minták hasonló morfológiája igazolódott a SEM felvételek és a szálátmérő analízis során, továbbá kioldódás profiljuk is hasonlóknak bizonyult (3).
- Az összehasonlító vizsgálat során elvégzett PALS vizsgálati mérések alapján a különböző oldódást elősegítő segédanyag-tartalmú szálak struktúrák eltérő szupramolekuláris elrendeződése, és a gyorsított stabilitási vizsgálat tárolt mintáinak SEM felvételei felfedték a két rendszer közötti stabilitásbeli különbségeket, amely alátámasztotta a NaOH-tartalmú formula jobb fizikai-kémiai stabilitását (3).
- A PALS vizsgálatok során a fizikai keverékekben és a szálak struktúrákban is jelentkező furoszemiddel kapcsolatba hozható pozitron-inhibitor hatást figyeltük meg (3), amely korábbi, más rendszerekben leírt szakirodalmi adatokkal egybevágh.

5. Következtetések

A biofarmáciai rendszer IV-es csoportjába tartozó alacsony vízdoldhatóságú és rossz permeabilitású hatóanyagok bukkális formulációja lehetőséget nyújt a biohasznosíthatóság növelésére a first-pass metabolizmus elkerülése révén. Az elektrosztatikus szálképzéssel előállított nanoszálal rendszerekben a hatóanyag amorf állapota a vízdoldhatóság növelésén keresztül szintén hozzájárulhat a biohasznosulás növeléséhez.

A FUR orális biohasznosíthatóságának javítása érdekében HPC/PVP kompozit nanoszálal hatóanyag hordozó rendszer előállítására történt elektrosztatikus szálképzéssel. Az optimális kompozit arány meghatározására került a prekursorok és a megfelelő szálas struktúrák preformulációs, reológiai és morfológiai vizsgálatai alapján. Az így kapott formulációk alkalmasak lehetnek nyálkahártyán keresztüli hatóanyag bevitelre és ígéretes alternatívát nyújthatnak a pediátriai alkalmazás területén is.

A NaOH és a TEA oldhatóság növelő segédanyagok hozzáadásával, amorf furoszemid-sót tartalmazó nanoszálalak képződtek, amelyek hasonló morfológiával rendelkeztek. Azonban az *o*-Ps élettartam eloszlások alapján különbség volt megfigyelhető a szálas mikroszerkezete között. A szupramolekuláris elrendeződésbeli különbség eltérő hosszú távú stabilitást eredményez, amely a tárolási idő alatt vizsgált minták SEM makroszerkezeti vizsgálatai során megfigyelhető volt. Ezek alapján a NaOH tartalmú szálas formuláció kedvezőbb alternatívát jelenthet a formuláció továbbfejlesztése szempontjából.

6. Saját publikációk jegyzéke

6.1. A disszertációhoz kapcsolódó publikációk

1. Kovács A, Démuth B, Meskó A, Zelkó R. (2017) Preformulation Studies of Furosemide-Loaded Electrospun Nanofibrous Systems for Buccal Administration. *Polymers*, 9: 643.
2. Kovács A, Palcsó B, Zelkó R. (2018) Elektrosztatikus szálképzéssel előállított szálak hatóanyag-hordozó rendszerek vizsgálatának lehetőségei. *Acta Pharm Hung*, 88: 27-44.
3. Kovacs A, Kazsoki A, Demuth B, Sziranyi B, Madarasz J, Suvegh K, Zelko R. (2020) Influence of Aqueous Solubility-Enhancing Excipients on the Microstructural Characteristics of Furosemide-Loaded Electrospun Nanofibers. *Pharmaceutics*, 12: 385.