

36. OTDK
KÉMIAI ÉS VEGYIPARI SEKCIÓ



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Vegyésszmérnökí és Biomérnökí Kar
Fízíkái Kémia és Anyagtudomáányi Tanszék
Lágy Anyagok Kutatócsóport

**Hatóanyag-leadás vizsgálata poliszukcinimid és poli(vinil-
pirrolidon) alapú szálas mátrixokból**

Tudományos diákköri dolgozat

Készítette: Mihalovics Bence, MSc. 1. évfolyam

Témavezető: **Dr. Szilágyi András Ferenc**
BME-VBK, Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék
egyetemi docens

Konzulens: **Tóth Gergő Dániel**
BME-VBK
PhD hallgató

Lezárva: 2023. 01. 05.



Köszönetnyilvánítás

Köszönet illeti témavezetőmet, Dr. Szilágyi Andrást, akinek a szakmai iránymutatása nélkül a dolgozat nem készülhetett volna el. Köszönöm konzulensemnek, Tóth Gergőnek, hogy segítségemre volt a mérések és folyamatok betanulásában, és szakmai tudásával segítette a munkámat. Köszönettel tartozom Dr. Gyarmati Benjáminnak, aki fontos része volt a munkám kezdeti szakaszának. Szeretnék köszönetet mondani a Lágymű Anyagok Kutatócsoport többi tagjának, akik hasznos ötletekkel és tanácsokkal segítettek a munkámat. Hálás vagyok a Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék munkatársainak az NMR spektrumok felvételéért és a Villamosmérnöki és Informatikai Kar munkatársainak a SEM felvételek elkészítésében nyújtott segítségükért. Végül szeretném megköszönni családomnak és barátaimnak a támogatást.

A bemutatott kutatás a BME-NVA-02 számú projekt részeként az Innovációs és Technológiai Minisztérium Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatással, a TKP2021 pályázati program finanszírozásában valósult meg.

Tartalomjegyzék

Rövidítések és jelölések jegyzéke	3
Bevezetés.....	4
1. Irodalmi áttekintés.....	5
1.1. Szálképzés alapjai.....	5
1.2. Gyógyszerkészítmények, polimer alapú gyógyszerhordozók	12
1.3. Kedvezőtlen fizikai-kémiai tulajdonságokkal rendelkező gyógyszer-hatóanyagok..	17
1.4. Aszparaginsav alapú polimerek.....	19
2. Célkitűzés	22
3. Anyagok és módszerek.....	23
4. Eredmények és értékelésük	29
5. Összefoglalás.....	50
Irodalomjegyzék.....	51
Mellékletek.....	58

Rövidítések és jelölések jegyzéke

DMF	dimetil-formamid
DMSO	dimetil-szulfoxid
NMR	mágneses magrezonancia spektroszkópia
SEM	pásztázó elektronmikroszkóp spektroszkópia
PBS	foszfát puffer
PSI	poliszukcinimid
PVP	poli(vinil-pirrolidon)
TMS	tetrametil-szilán
<i>d</i>	szálátmérő
<i>l</i>	szálképző kapilláris – szálfogó távolság
<i>U</i>	feszültség
$\dot{V}$	térfogatáram

A dolgozat során készített szálas termékeket és a hozzájuk tartozó prekursor oldatokat az alábbi formában jelölöm: **A' PVPB_C R^D**

ahol:

- A: A prekursor oldat koncentrációja [m/m%]; amennyiben felsővonást nem tartalmaz, nem az összes polimer koncentrációt, hanem a PSI koncentrációját jelöli.
- B: A használt PVP átlagos molekulatömege [kDa]
- C: A használt PVP mennyisége [%], amennyiben „A” tartalmaz felsővonást, a teljes polimer mennyiséghez viszonyított PVP mennyisége, amennyiben „A” felsővonást nem tartalmaz, a felhasznált PSI mennyiségéhez viszonyított PVP mennyisége.
- R: rifampicint tartalmazó szálát/prekursor oldatot jelöl.
- D: A rifampicin mennyisége az előállított polimer mennyiségére nézve [mg/g polimer]

Ebből adódóan egy 25'_PVP360_50_R²⁰ jelű termék 25 m/m% (teljes polimerre nézett) koncentrációjú prekursor oldatból képzett szálát jelöl, amiben 360 kDa átlagos molekulatömegű PVP található 50 % mennyiségben, valamint kész polimer a rifampicinre nézve 20 mg/g koncentrációjú.

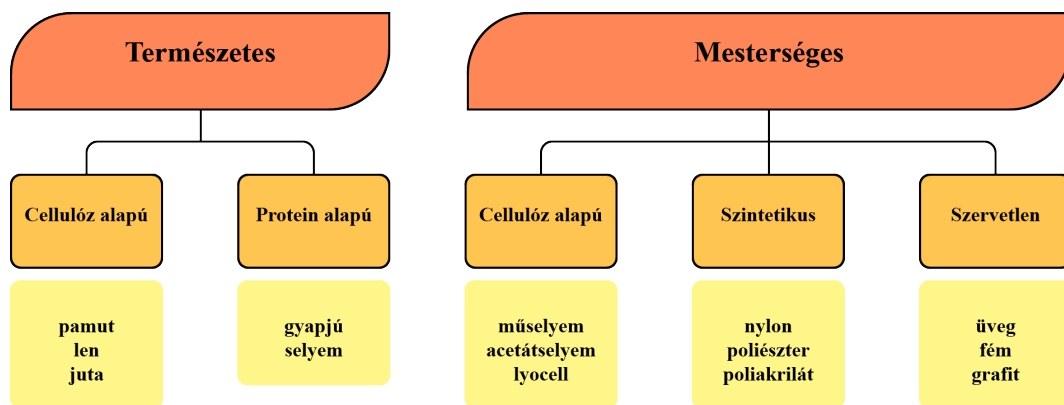
Bevezetés

A szemet érintő betegségek kezelésére leggyakrabban használt készítmények (szemcseppek, kenőcsök) alkalmazása során problémát jelentenek a szem fiziológiájából adódó akadályok. A pislogás, könnytermelés, és a hatóanyag számára nehezen átjárható szaru- és ínhártya a hatóanyag nem megfelelő biohasznosulásához vezet. Ezt a problémát elnyújtott hatóanyag-leadású szilárd gyógyszerformulákkal lehet kiküszöbölni. Ezek a formulák ellenállóbbak a szemhéjak mozgásának és a könnyképződésnek, mint a szemcseppek, így ezen készítmények alkalmazása során megnő a tartózkodási idő, ami nagy mértékben javítja a hatóanyag leadásának hatékonyságát. Ilyen mátrixok előállítására kiválóan alkalmas eljárás az elektrosztatikus szálképzés. Elektrosztatikus szálképzésnek olyan eljárásokat nevezünk, amelyek során polimer oldatokból vagy olvadékokból nagyfeszültség hatására képzünk szálalás terméket. A különböző szemészeti készítmények alkalmazása során gyakran gondot jelent a használt hatóanyagok kis hidrolitikus stabilitása. A széles körben használt antibakteriális hatású rifampicinről ismert, hogy a szem vizes közegében rövid idő alatt elveszíti biológiai aktivitását. Ezt a problémát is képesek lehetnek megoldani az amorf szilárd diszperziók, mint például az elektrosztatikus szálképzéssel készült rifampicin tartalmú polimer szálak. Az elektrosztatikus szálképzéssel készült szilárd formulák kedvező tulajdonságai közé tartoznak a nagy fajlagos felületük, a könnyű előállíthatóság, az egyszerű dozírozhatóság, valamint, hogy jól formálhatók. Ezen felül szerkezetük nagy mértékben módosítható például koaxiális technológiával, így a hatóanyag-kioldódás kinetikája szabályozható.

1. Irodalmi áttekintés

1.1. Szálképzés alapjai

A szálanyagok széleskörben felhasznált termékek. A felhasználási területek közé tartozik a ruhaipar, a mezőgazdaság, az energiatárolás, az orvosi biológia és a gyógyszeripar [1,2]. A szálanyagok tulajdonságainak változatossága elvárt a sokszínű felhasználás miatt. Ezt különféle alapanyagok felhasználásával és megfelelő előállítási technológiák kifejlesztésével érhetjük el. Az alapanyagok csoportosítását az 1. ábra szemlélteti [3]. Napjainkban a mesterséges, azon belül a szintetikus szálanyagok fejlesztésére nagy hangsúly került [4]. 2010-re a textilipar szálanyag felhasználásának több mint felét a szintetikus eredetű szálak tették ki. Nagy mennyiségben (a szintetikus szálak 98 % része) használnak poliamidokat (nylon), poliolefineket, poliésztereket és poliakrilátokat. Ezek a szintetikus szálak széles felhasználási területtel rendelkeznek. A természetes eredetű szálanyagokhoz képest kedvező tulajdonságaik: tartósságuk, kémiai ellenállóságuk és kis mértékű vízádszorpciójuk [5]. Az alapanyag feldolgozására, a szálképzésre, számos technológia áll rendelkezésre.



1. ábra: Szálanyagok előállításához használt alapanyagok csoportosítása eredetük szerint

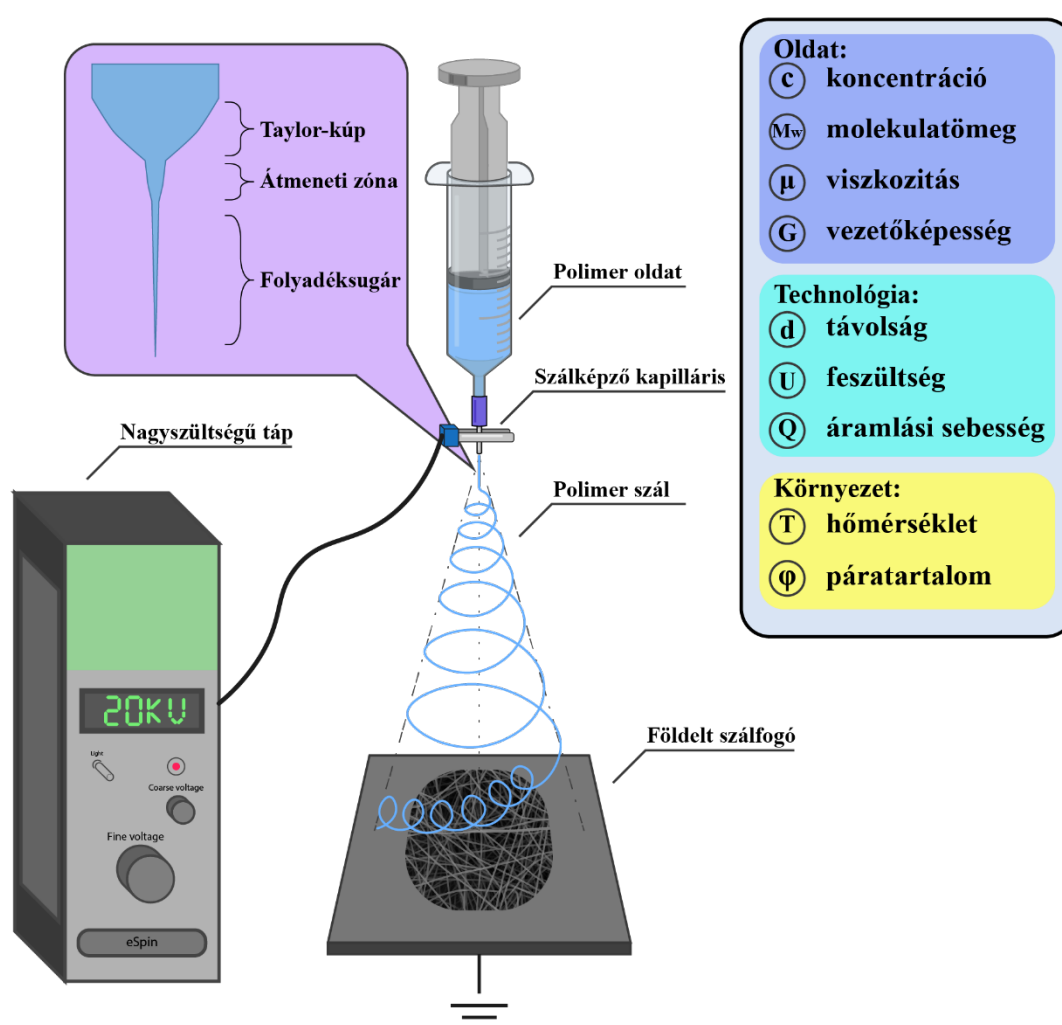
A szálanyaggyártás technológiai fejlődése gazdasági szempontból két irányvonalon történik. Az egyik irányzat a tömeges felhasználású árucikkek alapanyagainak előállítása (például poliészter szálak textilipari felhasználásra). A tömeggyártás alapja, hogy folyamatos üzemű berendezéseket használnak, sokszor folyamatos polimerizációs üzemhez kapcsoltnak. A tömeggyártási technológiák nagykapacitásúak és nagy tekercselési sebességgel bírnak. A másik irányzat a speciális szálanyagok gyártása. Olyan különleges tulajdonságokkal bíró szálakat állítanak elő, melyek minőségi követelményei a felhasznált polimerek és technológiák folyamatos fejlesztését igénylik. Ebből adódóan ez egy lassabb és kisebb kapacitású termelési irányzat [6].

A szálképzési eljárások két nagy csoportra sorolhatók aszerint, hogy a szálképzés a polimer olvadékából, vagy pedig annak oldatából történik [6]. A technológia kiválasztásánál a legfontosabb kérdés, hogy a szálképző polimer degradáció nélkül megolvasztható-e. Amennyiben lehetséges az olvadék előállítása, ezt a technikát alkalmazzák egyszerűsége és gazdaságossága miatt. Az olvadékból történő szálképzés során polimer a pelleteteket vagy granulátumokat egy extruderben megolvasztják, és egy többfuratos szerszámon (spinneret) vezetik át. A kapott szálakat lehűtik és megszilárdulásuk után csévéelőre vezetik őket. A technológia több változatát is kifejlesztették az említett alap megoldáshoz képest. Ilyen például a szálképzés az olvadék fúvatásával. Ebben a megoldásban a szálképző szerszám több részből áll. Egy rés szolgál az olvadék kivezetésére, a többi részen pedig nagysebességű levegőt vezetnek be és áramoltatnak át az olvadékon. A levegő átvezetése egyszerre alakítja ki a szálak struktúráját és hűti le a terméket [7]. A polimer oldatot használó technológiák előnye, hogy nem kell nemkívánatos hőhatásoknak kitennünk a polimert. Hátrányuk azonban, hogy az alkalmazott oldószert el kell távolítanunk, ami költség- és energiaigényes. Ennek a technológiának két nagyobb csoportja van az oldószer eltávolításának módja szerint. Száraz szálképzés során az oldatot egy szálképző szerszámon vezetik át, miközben azt levegővel (esetleg melegítéssel) szárítják, így jutnak a polimer szálhoz. A nedves eljárás során a szálképző szerszám egy antiszolvensbe merül, és a belevezetett prekursor oldatból kicsapódó polimer szálakat képez [8].

1.1.1. Oldószeres elektrosztatikus szálképzés

A polimer szál kialakító erő szerinti egyik eljárás az elektrosztatikus szálképzés. Ez az eljárás olvadékos és oldószeres technológiáknál is alkalmazható. Az elektrosztatikus szálképzés egy fejlett és hatékony szálképzési technológia, ami egyesíti a hagyományos szálképzési technológiák és az elektrosztatikus porlasztásos (electrospray) technológiák tulajdonságait. A folyamat során egy szálképző kapillárison keresztül áramoltatunk egy polimer oldatot. A kapillárisra nagyfeszültségű (általában egyen-) áramot kapcsolunk. Vele szemben egy földelt kollektor helyezkedik el, melynek a helyes magyar elnevezése a szálgyűjtő vagy szálfogó [9]. Az elektrosztatikus szálképzés általános berendezését, folyamatát és a meghatározó paramétereit a 2. ábra mutatja be. A szál kialakulása egy összetett folyamat, ami a folyadék felületi feszültségétől és benne szabadon mozgó töltésektől függ. Az elektrosztatikusan töltött szálképző kapillárison belül áramló folyadék feltöltődik, az oldat molekulái a többlet töltés leadására törekednek, miközben a folyadék felületi feszültsége a lehető legkisebb felület

kialakítását próbálja elérni. Megfelelően nagy elektromos töltés esetén a molekulák taszítása lesz a meghatározó és egy folyadéksugár lép ki a kapillárisból. A felületi feszültség miatt a kapilláris közelében egy oldat csepp alakul ki, ami jellemzően kúp alakot (Taylor-kúp) vesz fel. A Taylor-kúpból egy átmeneti zónán keresztül lép ki a folyadéksugár. A sugár először a szálképző kapilláris tengelyével párhuzamosan halad a szálfogó irányába. A sugár ezután meghajlik a magával ragadott töltések taszítása miatt, és a szálképző kapilláris tengelyére nézve spirális alakzatban halad tovább. A levegőben eltöltött idő alatt az oldószer elpárolog, a polimer pedig szállá szilárdul, és a szálfogón gyűlik össze [10]. A szálképzés folyamatát és a termék minőségét az oldat tulajdonságai, a technológia paramétereit és a környezet befolyásolja.



2. ábra: Az elektrosztatikus szálképzés berendezése, a szál kialakulásának folyamata és a szálképzést befolyásoló fontosabb paraméterek.

Az oldat tulajdonságai közül fontos a koncentráció, az oldott polimer molekulatömege, az oldat viszkozitása, felületi feszültsége és vezetőképessége, valamint az oldószer illékonyága. Egyszerűen belátható, hogy paraméterek összefüggenek egymással, hiszen az

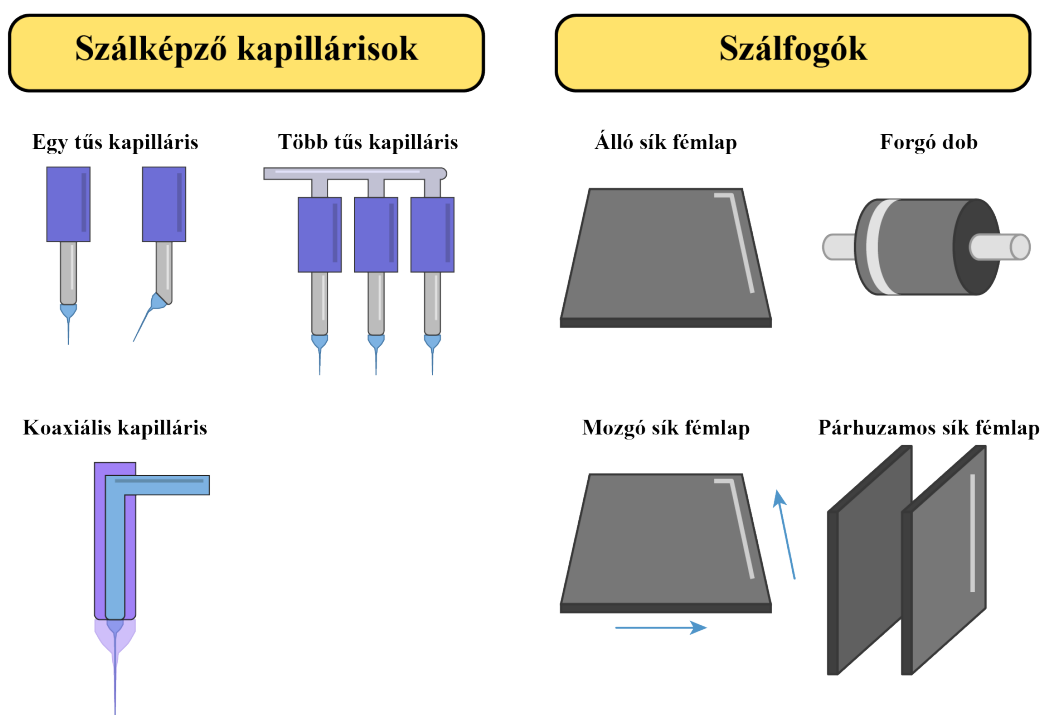
oldat viszkozitása, felületi feszültsége és vezetőképessége függ a koncentrációtól, valamint az oldott makromolekula méretétől molekulatömeg). Kis oldatkoncentráció esetén (kisebb viszkozitás) a felületi feszültség hatása meghatározó. Nem alakul ki folyadéksugár, helyette folyadékporlasztás következik be. A koncentráció elérhet egy olyan határértéket, aminél oldatgyöngyökkel fedett szálak képződnek. Megfelelően nagy koncentráció esetén pedig szál termék képződik. Az oldott polimer molekulatömege hasonló hatással van a termékre. Nagyobb molekulatömegű polimer láncok több ponton képesek másodlagos kölcsönhatásokat létrehozni, így segítve a szálképződést. Ezen felül a lineáris makromolekulák oldatának viszkozitása függ azok molekulatömegétől. Az oldat vezetőképessége a folyadéksugarat érő Coulomb erőn keresztül fejti ki a hatását. Nagyobb vezetőképesség esetén nagyobb a sugár szegmensei közötti taszítás, ami a szálképződés folyamatának kedvez. Az oldószer illékonysága a polimer szál száradását befolyásolja. Az illékonyságnak elég nagyra kell lennie ahhoz, hogy a képződő szálból az oldószer teljesen elpárologjon azalatt az idő alatt amíg a szálfogóhoz ér [11].

A technológia paraméterei közül meghatározó a szálképző kapilláris és a szálfogó távolsága, a kapillárisra kapcsolt feszültség és a polimer oldat áramlási sebessége a kapillárisban. Az alkalmazott távolság befolyásolja az időt, ami alatt a polimer eléri szálfogót. Amennyiben az a távolság és vele együtt az idő kicsi, a szálnak nincs megfelelő ideje megszáradni. A termékben oldószermaradványok hatására megfolyások jelennek meg. Ezzel szemben, a túl nagy távolság esetén oldat gyöngyökkel borított szálak kialakulása figyelhető meg. A kapillárisra kapcsolt feszültség hatása jelentős. Befolyással van a folyadéksugár alakjára és útjára az oldatban kialakuló elektrosztatikus taszításon keresztül. Nagyobb alkalmazott feszültség (nagyobb taszítás) vékonyabb szálakat eredményez. Az áramlási sebesség ugyancsak egy fontos paraméter. Nagy sebesség esetén az oldatnak kevesebb ideje van polarizálódni, kisebb lesz a folyadéksugarat érő nyújtóerő, így vastagabb szálak keletkeznek, gyakran oldószergyöngyökkel borítva [11].

A környezet tulajdonsága is képesek befolyásolni a szálképzést. A páratartalom az oldószer illékonyságát befolyásolja. Ez a hatás legjobban a víz alapú oldatok esetén figyelhető meg. A hőmérséklet is az oldószer illékonyságát változtatja. Alacsony hőmérséklet esetén a polimer nem képes megszáradni. Magasabb hőmérsékleteken az oldat viszkozitása is lecsökkenhet, ami ismét kedvezőtlenül hat a szálképzésre [12].

Az elektrosztatikus szálképzés berendezései a szálképző szerszám és a szálfogó kialakításában térnek el. A berendezések eltérőek száraz és nedves technológiák esetén. Bővebben az általam alkalmazott száraz technológia berendezéseit mutatom be. A 3. ábra

néhány kapilláris és szálfogó változatot szemléltet. A szálképző szerszám két nagyobb csoportját különíthetjük el. Az egyik csoportba a kapilláris nélküli, a másikba pedig a kapillárist alkalmazó berendezések tartoznak. A kapilláris nélküli szálképző szerszámok alkalmazása esetén a szálképzés egy folyadékfelületről történik. A szerszám feladata tehát nagy fajlagos folyadékfelület kialakítása. Ilyen berendezések a buborékoltató, a lépcsős piramis vagy a dróthuzal szerszámok [13]. A szálképző kapillárist használó berendezések esetében a kapilláris kialakítása is többféle lehet. Az egy tűt alkalmazó berendezések üzemi termelést nem tudnak kielégíteni. Ezzel szemben jó minőségű keskeny szálátmérő eloszlású terméket tudnak előállítani [14]. A tű lehet egyenes vagy ferde hegyű, ami befolyásolja a szálfogón megjelenő alakzatot. Ferde hegy esetén szélesebb, ovális alakban képződik a termék [15]. A több tűs kapillárisok alkalmazásának célja a folyadéksugarak számának növelése és ezzel a termelés gyorsítása. A tűk elrendezése egymáshoz képest vonal- vagy körirányú lehet [16]. Speciális, több komponensű rétegezett szálak állíthatók elő koaxiális szálképzéssel. A berendezés egy összetett kapillárist tartalmaz, ami kettő vagy több furatból áll. A különböző furatokon keresztül különböző oldatokat bevezetve rétegezett szálak képződnek [17].

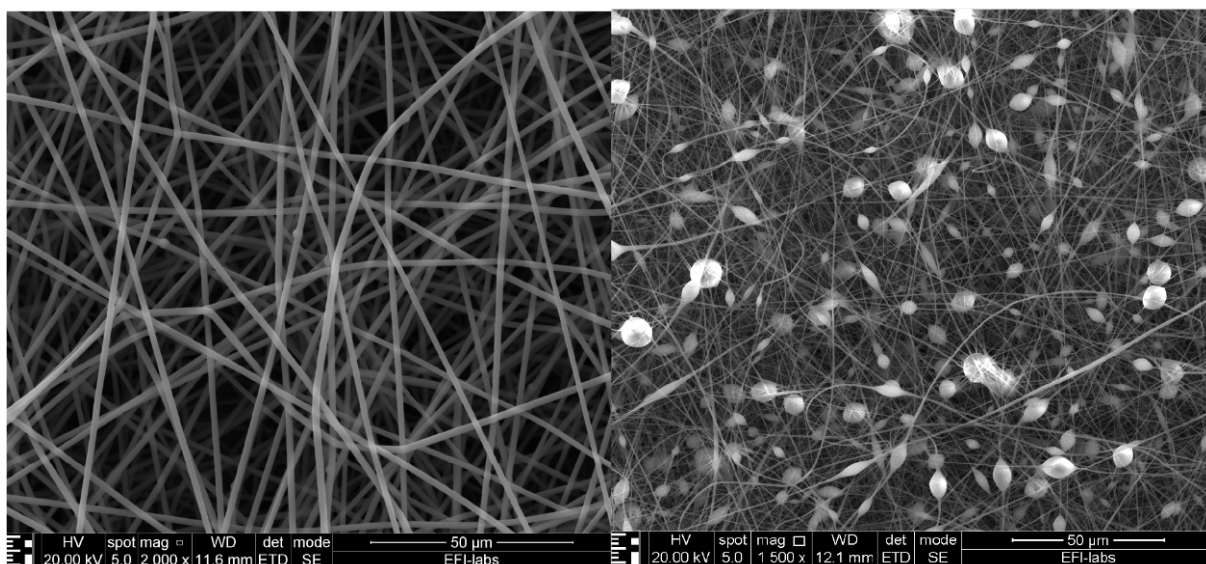


3. ábra: Az elektrosztatikus szálképzés során alkalmazott néhány szálképző kapilláris és szálfogó rajza.

A szálfogók közti különbség a termék eloszlásában és a szálak orientációjában keresendő. A gyakran alkalmazott álló sík fémlap esetén a szálak orientációja nem történik meg, és a termék a szálfogó közepén képződik. Amennyiben ezt a fémlapot síkban mozgatjuk egy

megadott program szerint, a szálak orientálódni tudnak, szabályozott mintázatot kapunk, és a szálfogó teljes felületét használni tudjuk. A forgó dob és a párhuzamos sík fémlapok alkalmazása közben a szálak egy irányban orientálódnak [18].

Az elektrosztatikus szálképzéssel készült polimer szálak jellemzését több szempont szerint szokták elvégezni. Ebből egy fontos szempont a termék morfológiájának vizsgálata. Ennek célja, hogy feltárja a már korábban említett hibahelyeket, amik általában gyöngyszerű képződmények (beads) és oldószer okozta megfolyások [19]. A hibahelyek mellett a morfológiai vizsgálattal a szálasanyag szálátmérő eloszlását és átlagos szálátmérőjét is meghatározhatjuk. Ezek az adatok mind a szálképzési folyamat hatékonyságát jellemzik. A 4. ábra összehasonlítja egy jó és egy rossz minőségű szálképzésből adódó termék morfológiáját.



4. ábra: Pásztázó elektronmikroszkópiával készült felvételek elektrosztatikus szálképzéssel készült szálakról. A bal oldalon egy optimalizált folyamatból kapott hibáktól mentes szálas termék, a jobb oldalon pedig gyöngyökkel borított szálak láthatók.

Számos polimer rendelkezésünkre áll elektrosztatikus szálképzésre, amiket különféle oldószerekkel párosíthatunk. A szakirodalomban több példa is bizonyítja, hogy a szálképzési paraméterek megfelelő kiválasztásával szinte bármelyik polimer alkalmas elektrosztatikus szálképzésre [20]. A természetes eredetű polimerek egyik kedvező tulajdonsága, hogy általában biokompatibilisek és biológiailag lebonthatóak, ugyanakkor szerkezetük nem állandó, így a szálképzés kevésbé reprodukálható. Ennek ellenére a szintetikus polimerek elterjedten használtak tulajdonságaik könnyű szabályozhatósága miatt [21]. Az 1. táblázat néhány elektrosztatikus szálképzésre használt polimert és oldószert mutat be.

1. táblázat: Elektrosztatikus szálképzésre használt polimer - oldószer párok, és a belőlük készült termékek tervezett felhasználási területe.

	Polimer	Oldószer	Felhasználás	Referencia
Természetes eredetű	kitozán	HFIP / ecetsav	adszorbens	[22]
	kollagén	ecetsav / víz	orvosbiológia	[23]
Szintetikus	poli(vinil-alkohol)	víz	színtelenítés	[24]
	politejsav	DMF	maszk szűrő	[25]
	poli(vinil-pirrolidon)	etanol	antioxidáns hordozó	[26]
	nylon-6	hangyasav	szűrő	[27]

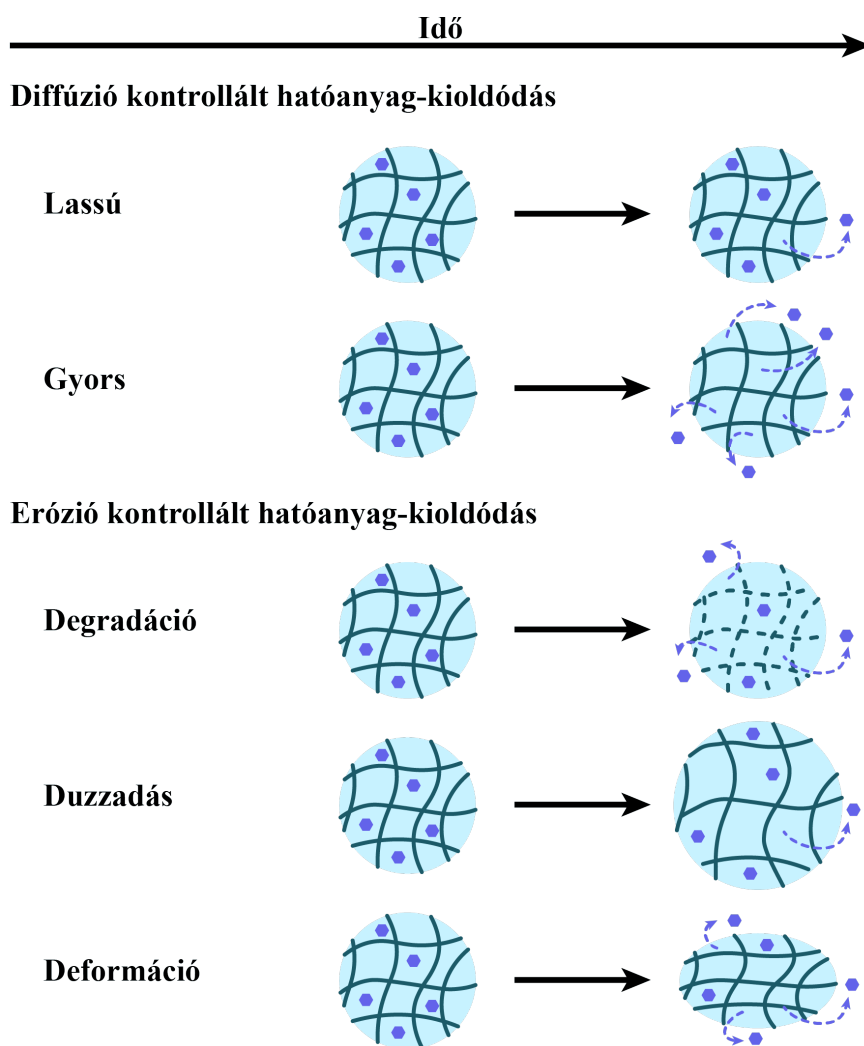
1.1.2. Polimerek keverékének oldószeres elektrosztatikus szálképzése

A szálanyagok tulajdonságai jól alakíthatók, ha alapanyagként nem egy, hanem kettő esetleg több polimert használunk fel. A polimer komponensek kombinálását többféleképpen is megoldhatjuk, és ettől függően különböző szerkezetű szálak terméket kaphatunk. Technológiailag az egyik legegyszerűbb megoldás többkomponensű polimer szálak előállítására, ha a polimerek keverékének az oldatát használjuk fel. Ilyenkor a polimerek között kialakuló elektrosztatikus kölcsönhatások és/vagy hidrogénhidak segítik a szálképzést [28]. Poliv(inil-pirrolidon) és poli(vinil-fenol) között kialakuló hidrogénhíd hatását tanulmányozták például L. Buruaga és kutatócsoportja [29]. A felhasznált poli(vinil-pirrolidon) átlagos molekulatömege 1300 kDa a poli(vinil-fenol) átlagos molekulatömege pedig 15 kDa volt. A két polimer dimetil-szulfoxiddal készült oldatát használták szálképzésre különböző koncentrációk és polimer arányok mellett. Elsőre azt várnánk, hogy a keverékek minimális szálképzési koncentrációja az egyes polimerek szükséges koncentrációja közé esik. A kísérletek bebizonyították azonban, hogy a polimerek 1:1 arányú keverékének szálképezhetősége jobb, mint a tiszta komponenseké. J. Xu és kutatócsoportja által írt tanulmányban [30] kitozán (8-20 kDa) trifluorecetsavas oldatának szálképzését végezték. Azt tapasztalták, hogy az oldathoz politejsavat (5 kDa) adva a képződő szálak minősége javult megszűntek a szálak borító gyöngyök). C. Santos és kutatócsoportja által [31] végzett kísérlet során poli(vinil-alkohol) / kitozán és poli(vinil-alkohol) / EPS (baktériumsejtek extracelluláris teréből nyert poliszacharidok) vizes oldatainak elektrosztatikus szálképzését végezték. A polimerek keverékéből jóminőségű szálak képeztek, igazolták a poli(vinil-alkohol) és a biológiai eredetű poliszacharidok között kialakuló hidrogénhidakat. Azt is bebizonyították, hogy a poli(vinil-alkohol) / EPS keveréknek jobb mechanikai tulajdonságai vannak az egykomponensű

szálakhoz képest. Balogh A. és kutatócsoportja [32] hidroxipropil-metilcellulóz etanol és diklórmétán keverékével készült oldatát használta fel szálképzésre. A hidroxipropil-metilcellulóz önmagában nehezen szálképezhető. Bebizonyították, hogy nagy molekulatömegű poli(etilén-oxid) hozzáadása már kis mennyiségben is kedvezően hatott a szálképezhetőségre. C. Voniatis és munkatársai [33] poliszukcinimid és poli(vinil-alkohol) ko-elektrosztatikus szálképzését tanulmányozták. A két polimer különböző oldószerekkel rendelkezik, így az egyik polimert kioldva a mátrixból módosítható a szálak szerkezete. Egy másik tanulmányban polikaprolaktont használtak második komponensként, ami javította a poliszukcinimid szálak mechanikai tulajdonságát [34]. A polimer keverékek elektrosztatikus szálképzésének irodalma egyre növekvő. Azzal a lehetőséggel azonban kevesen foglalkoztak eddig, hogy rosszul szálképezhető polimerek szálképezhetőségét más polimer segédanyagokkal lehet-e javítani.

1.2. Gyógyszerkészítmények, polimer alapú gyógyszerhordozók

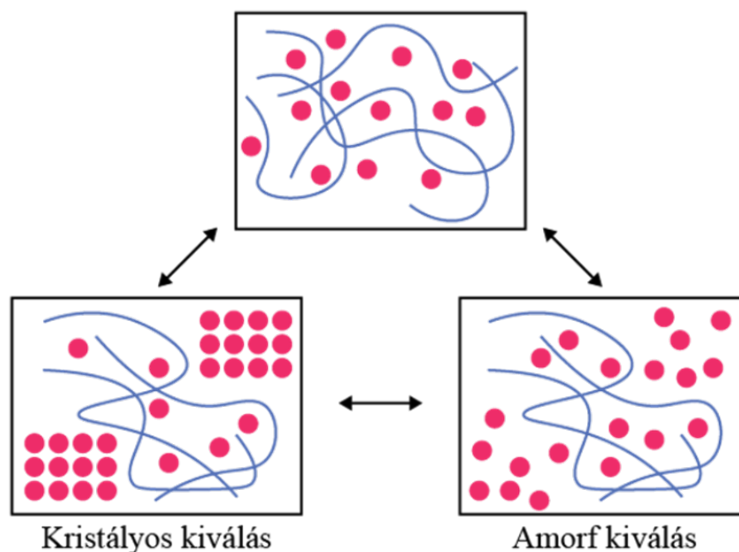
A forgalomba kerülő gyógyszerek fejlesztésének egyik nagy része a megfelelő formula kialakítása. A formula a hatóanyagon kívül különböző segédanyagokat tartalmaz és célja, hogy a hatóanyagot a felhasználásig megvédje a degradációtól, megfelelő formában és koncentrációban eljuttassa a felszívódás helyére, segítse az oldódást és esetlegesen a felszívódást [35]. A polimer megvédi a bezárt hatóanyagot a környezeti hatásoktól, és befolyásolja annak oldódását. A hatóanyag-kioldódását a közegben nem oldódó polimer hordozók esetében több paraméter befolyásolja. A közeg, amiben a kioldódás történik, a hordozón keresztül lejátszódó diffúzió sebessége és a polimer kémiai tulajdonságai [36]. A hatóanyag-kioldódását két mechanizmus jellemzi. A hatóanyag a mátrix felületére diffundál, ahonnan oldódni képes. Emellett a mátrixba diffundáló oldószer és egyéb anyagok a mátrixot szerkezetileg bonthatják, erózió következhet be. A két folyamat sebességének aránya határozza meg, hogyan játszódik le a hatóanyag-kioldódás [37]. A hatóanyag-leadás mechanizmusait mutatja be a 5. ábra. Léteznek speciális, oldószer aktivált rendszerek is. Ezek a formulák egy féligáteresztő polimer membránon keresztül fellépő ozmózist használják ki a hatóanyag-leadásra [38].



5. ábra: Polimer alapú gyógyszerhordozók hatóanyag-leadásának mechanizmusai.

A polimer alapú gyógyszerhordozókban a hatóanyag amorf diszperzió formájában oszlatható el. Kedvezőtlen fizikai-kémiai tulajdonságú hatóanyagok estén gyakran használnak polimer hordozókat, amelyek növelik az amorf hatóanyag fizikai és kémiai stabilitását molekuláris kölcsönhatások segítségével. A fizikai stabilitás növekedése annak köszönhető, hogy egy többkomponensű amorf rendszer üvegesedési hőmérséklete a komponensek üvegesedési hőmérsékletei között helyezkedik el. Hordozó nélkül amorfizált hatóanyag alacsony hőmérsékleteken kristályosodik, míg diszperzió formájában a rendszer magas üvegesedési hőmérséklete miatt a könnyen üveges állapotban tartott mátrix befagyott szegmensmozgása gátolja a hatóanyag kristályosodását. Az amorf szilárd diszperziók stabilitását befolyásolja a hatóanyag hordozóhoz viszonyított mennyisége (töltöttség), a tárolás hőmérséklete és a kölcsönhatások a hatóanyag és a polimer között. Többkomponensű amorf rendszer esetén a fizikai stabilitás nem csak a kristályosodásra vonatkozik. Fontos jelenség a

fázisszeparáció is, aminek két formája figyelhető meg a 6. ábrán. A különbség a két folyamat között, hogy a kiválás kristályos vagy amorf formában lép-e fel [39].



6. ábra: Amorf szilárd diszperziók fázisszeparációjának lehetőségei

Gyógyszerformulák fejlesztése során alapvető elvárás, hogy az alkotók ne váltsanak ki kedvezőtlen hatást a szervezetben. Polimer alapú formulák esetén ez biokompatibilis polimerek alkalmazásával érhető el. Néhány biokompatibilis polimert és felhasználásukat mutatja a 2. táblázat. Látható, hogy a biokompatibilis polimerek felhasználása széleskörű. Egy külön csoportot képeznek a biológiailag lebomló (biodegradábilis) polimerek, amik kémiai és biológiai hatásokra lánc-tördelődést szenvednek [40].

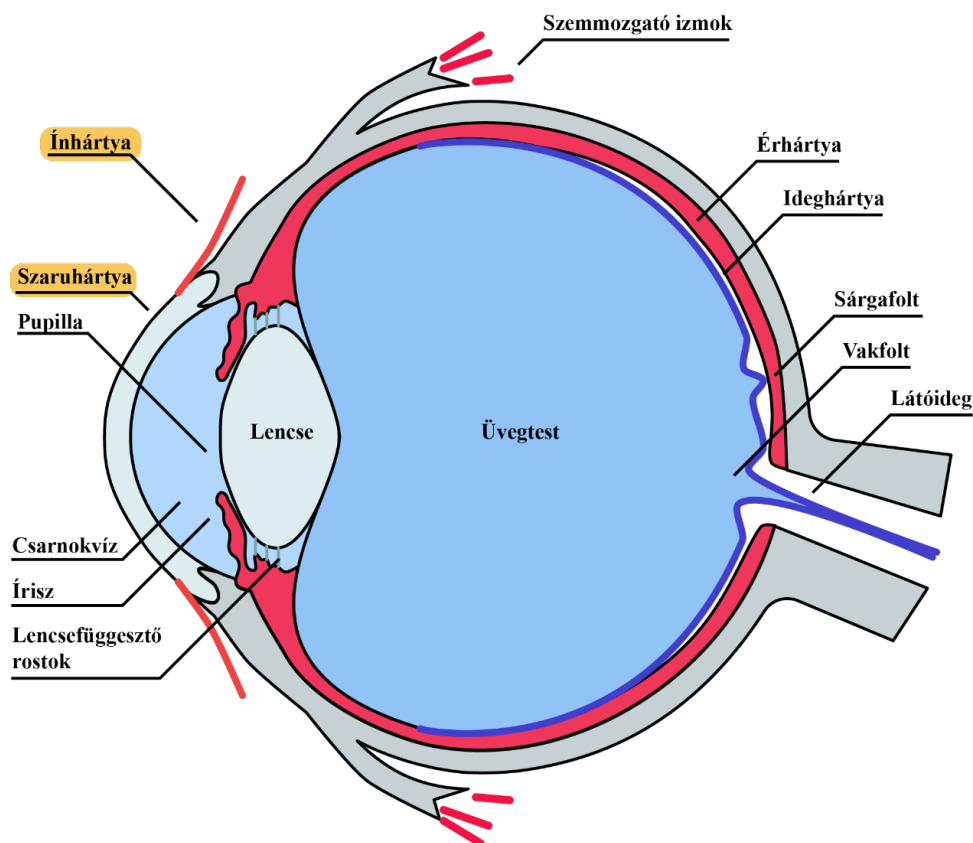
2. táblázat: Példák biokompatibilis polimerekre és felhasználási területeikre.

	Polimer	Felhasználás	Forma	Referencia
Természetes eredetű	kollagén	műszaruhártya	film	[41]
	keratin	sebgyógyítás	gél	[42]
	zselatin	csomagolóanyag	film	[43]
Szintetikus	poli(vinil-pirrolidon)	olefin transzport	membrán	[44]
	politejsav	csont regenerálás	szálasanyag	[45]
	poli(ϵ -kaprolakton)	sebgyógyászat	szálasanyag	[46]

Az utóbbi évtizedekben megindult a mukoadhéziót mutató polimerek kutatása. A jelenség során a polimer másodrendű kölcsönhatások révén tapad a szervezet mucin membránjához. A mukoadhezív polimerek időben elnyújtott hatóanyag-leadást tesznek lehetővé [47].

1.2.1. Szemészeti alkalmazás

A szem anatómiájából és fiziológiájából adódó akadályok leküzdésére speciális gyógyszerformulák kialakítása szükséges [48]. A szemhéjak (*palpebrae*) könnymirigyeket (*glandula lacrimalis*) és könnycsatornákat (*canaliculus lacrimalis*) tartalmaznak. A könnymirigyekben termelt vizes oldat hivatott a szem felszínére kerülő szennyeződéseket eltávolítani, lemosni. Ezzel összhangban zajlik a pislogás mechanizmusa, ami szétteríti a könny filmet a szem felületén. Ez nagyfokú védelmet jelent makroszkopikus szennyeződések ellen, viszont kihívást jelent gyógyszerek adagolásánál. Ugyancsak gátolja a hatóanyag biohasznosulását a szemfelületet borító ínhártya (*sclera*) és kötőhártya (*conjunctiva*) [49]. A szem anatómiájának sematikus rajzát a 7. ábra mutatja be, jelölve a fontosabb farmakológiai akadályokat. A hatóanyag-leadásnak több útvonala van a szemet tekintve. Ezek a felületi (topical), szisztémás (systemic) és a szem belsejébe juttatott (intraocular) útvonalak [50]. A leggyakrabban használt szemészeti készítmények topikális felhasználásúak a könnyű alkalmazás miatt. A szem belsejébe juttatott készítményekhez képest a felületi felhasználás kevésbé invazív, kisebb az esélye komplikációk fellépésének [51]. Fontos szót ejteni a hatóanyag formulázási lehetőségeiről is. Sokszor ugyanazon hatóanyagnak több formája van, a kívánt hatás elérésének segítése, valamint a különleges igények kielégítésének érdekében. A szemészeti gyógyszerformák fejlesztése a mai napig kiemelten fontos feladat alacsony biohasznosulásuk (körülbelül 5-10 %) miatt. A kívánt hatás elérése érdekében figyelemmel kell lenni több tényezőre. Valamennyi gyógyszerkészítmény legfontosabb komponense a hatóanyag. Ezen molekulának megfelelő megoszlási hányadossal kell rendelkeznie, töltésmentes formát kell fenntartania, valamint mérete nem lehet nagyobb mint 10 Å° annak érdekében, hogy a szaruhártya szövetén képes legyen áthatolni. Nem szabad elfeledkezni a hatóanyag hordozóról sem. Fontos, hogy irritációt ne okozzon, egyenletesen, időben elnyújtottan legyen képes leadni a hatóanyagot degradáció nélkül [52].



7. ábra: A szem anatómiája. A topikális hatóanyag-leadás fontosabb akadályai sárgával jelölve.

A gyógyszerformát tekintve beszélhetünk folyékony, félszilárd és szilárd készítményekről. Mára számos különböző folyékony gyógyszerformát fejlesztettek ki. Legismertebbek a szemcseppek. A szemcsepp jelentős előnye, hogy a beteg saját maga képes adagolni, nem invazív és többnyire nem okoz jelentős diszkomfortot. A szemcseppek mind vizes, mind olajos formulában, szuszpenzióként, valamint emulzióként elérhetők. A formulákkal szemben támasztott alapvető elvárások, hogy sterilek, valamint izotóniások legyenek. A szem irritációját elkerülendő, a szemcseppek pH optimuma a könny természetes állapotban mérhető pH értéke, ami 7,4 körüli érték. A félszilárd készítmények csoportjába tartoznak az *in situ* gélek, melyek szol-gél átmeneten alapuló készítmények. Az említett szol-gél átmenet számos külső hatás eredményeként bekövetkezhet, melyek lehetek pH, hőmérséklet, elektrolit koncentráció változás. Ez az átmenet képes lehet növelni a készítmény tartózkodási idejét szemészeti alkalmazásnál, valamint a hatóanyag biohasznosulását azzal a tulajdonságával, hogy szilárd formában jobban ellenáll a szem védekező mechanizmusainak, mint a fent említett folyékony készítmények. A félszilárd készítmények másik csoportja a szemészeti kenőcsök. Általában az emberi test hőmérsékletét megközelítő lágyulásponttal rendelkező szénhidrogén keverékekből készülnek. A tartózkodási idő ilyen módon történő

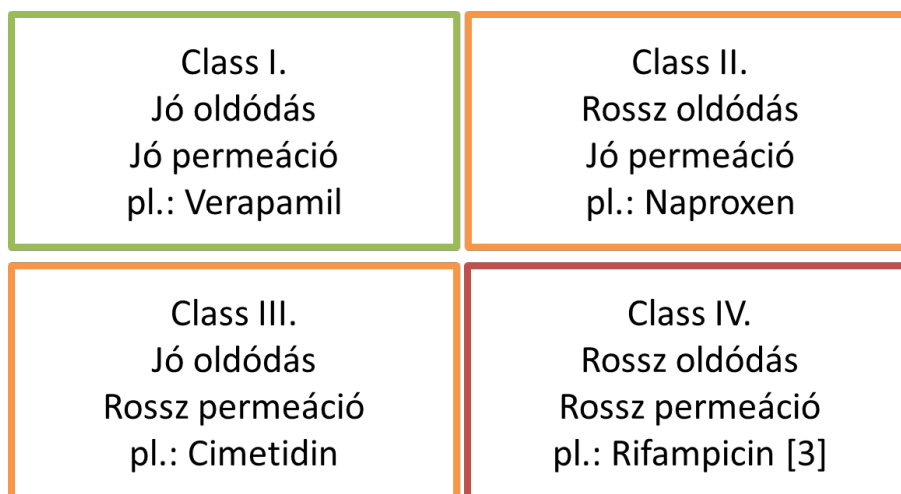
növelése azonban nem kívánt mellékhatásokkal járhat. Gyakori a látás elhomályosodása, valamint szemirritáció kialakulása. A szilárd készítmények csoportja számos képviselővel rendelkezik. Egyes szilárd készítmények teljesen feloldódnak, mások azonban a hordozóként használt rendszer visszamaradásával járnak. Előbbi közé tartoznak az SOID-k (Soluble Ophthalmic Drug Insert), minitabletták, amik biodegradábilis inzertek. Előnyük, hogy nem marad vissza a hordozó, így annak eltávolításáról nem kell gondoskodni. Utóbbi csoport tagjai a hatóanyaggal bevont kontaktlencsék és a szemészeti inzertek. A kontaktlencsék esetében annak felülete vízzeloldható hatóanyagot adszorbeálhat, amiről a deszorpciót a könny végzi. A szemészeti inzertek kikerülnek ugyan a többi gyógyszerforma által mutatott tartózkodási idő és biohasznosulás problémáját, azonban új nehézségeket mutatnak. Idegen anyag érzetét keltik a szemben, fokozott irritációt és diszkomfortot okozhatnak [53].

1.3. Kedvezőtlen fizikai-kémiai tulajdonságokkal rendelkező gyógyszer-hatóanyagok

1.3.1. BCS osztályozás

A gyógyszerkutatás területén gyakran használják a biofarmáciai osztályozási rendszert (biopharmaceutical classification system röviden BCS. A rendszerezés alapja a hatóanyag oldhatósága vízben és bélrendszerre nézett permeabilitása. A rendszer négy különböző csoportot különböztet meg, ezek a 9. ábrán láthatók. A jó oldhatóság feltétele, hogy a hatóanyag maximális dózisa 250 ml vízben ($1 < \text{pH} < 6,8$) 35 ± 1 °C hőmérsékleten teljesen feloldódjon. Egy hatóanyag jó permeabilitással rendelkezik, ha a dózis legalább 85 %-a felszívódik a bélrendszerből. Ennek a két paraméternek jelentős szerepe van a gyógyszerek biohasznosulásában, ezért a gyógyszerkészítmény fejlesztők átfogóan foglalkoznak a témával [54]. A hatóanyagok oldhatósági problémáját amorf gyógyszerforma fejlesztésével oldhatjuk meg. A hatóanyag amorf formájának jobb oldhatósága rendezetlen szerkezetéből, nagyobb fajlagos felületből és az amorf fázisban lévő molekulák megnövekedett mozgékonyaságából ered [55]. A hatóanyagok amorfizálása amorf szilárd diszperziók kialakításával történik. Erre több technológiai megoldás áll rendelkezésünkre, ezeket a 3. táblázat foglalja össze. A szilárd diszperziókat kémiai felépítés és fizikai állapot szerint csoportosíthatjuk. Kémiai felépítésen belül öt alcsoport (generáció) található. Az első generációs szilárd diszperziók kristályos formájúak, a második generációba az amorf hordozók tartoznak, a harmadik generációt a polimer hordozót és felületaktív anyagot tartalmazó készítmények alkotják, a negyedik generáció a vízben oldhatatlan és duzzadásra képes polimerek, az ötödik generáció pedig a nano méretű részecskék eloszlatva vízben nem oldódó és duzzadásra képes polimerekben. Ezek

közül a negyedik és ötödik generáció tagjai képesek kontrollált hatóanyag-leadásra, így gyógyszerkészítmények alapjai lehetnek [56].



8. ábra: BCS osztályozási rendszer

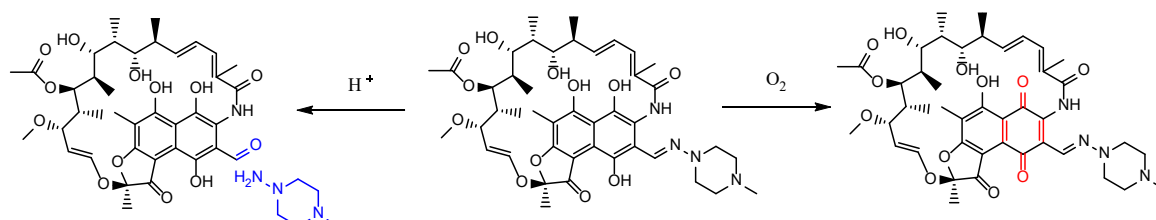
3. táblázat: Szilárd diszperziók előállítási technológiái.

Technológia	Hordozó	Hatóanyag	Felhasználás	Referencia
Golyósmalom őrlés	Kollidon® VA64	indometacin	gyulladáscsökkentő	[57]
Vákuum dob szárítás	Kollidon® VA64	ritonavir	antiretrovirális szer	[58]
Porlasztva szárítás	-	tadalafil, glicirrizin	merevedési zavar elleni szer	[59]
Oldószeres elektrosztatikus szálképzés	Kollidon® VA64	itrakonazol	gombaellenes szer	[60]
Olvadék elektrosztatikus szálképzés	Eudragit® E	carvedilol	vérnyomáscsökkentő	[61]
Olvadék extrúzió	Eudragit® FS100	spironolakton	vizelethajtó	[62]
Fagyasztva szárítás	Eudragit® L100-55	ibuprofen	gyulladáscsökkentő	[63]

1.3.2. Rifampicin

A rifampicin egy RNS polimeráz inhibitor hatású antibiotikum, amit egyéb hatóanyagokkal kombinálva a tuberkulózist okozó *mycobacterium tuberculosis* leküzdésére használnak [64,65]. A rifampicin fő bomlásterméke az autooxidációja (lásd 9. ábra) során keletkező kinon-forma [66]. Savas közegben a rifampicinre a hidrolízis jellemző [67]. A két

reakcióút közül az oxidáció jelentős, ennek kiküszöbölése a fő cél. Ennek egyik legegyszerűbb módja antioxidatív tulajdonságú segédanyagok alkalmazása. Kísérletekkel igazolt, hogy aszkorbinsavat tartalmazó közegben a rifampicin oxidációja visszaszorítható. pH 7,4 PBS pufferben, 37 °C hőmérsékleten, aszkorbinsav jelenlétében a rifampicin mindössze 3,1 % része oxidálódik 48 óra eltelte után [68]. Az emberi szervezetben dezacetilezés során bomlik le. Metabolitjának legnagyobb hányada az epén és a vizeleten keresztül ürül a szervezetből [69].



9. ábra: Rifampicin közegtől függő degradációja. Balra a savas közegben történő hidrolízis, jobbra az autooxidáció látható.

A rifampicin egy BCS IV. osztályba tartozó hatóanyag, tehát rossz oldhatóság és permeabilitás jellemzi [70]. Az oldhatóság javítására vagy annak szabályozására a már korábban említett szilárd diszperziók kialakítása a lehetőség. Néhány laboratóriumban előállított rifampicin tartalmú szilárd diszperziót mutat be a 4. táblázat.

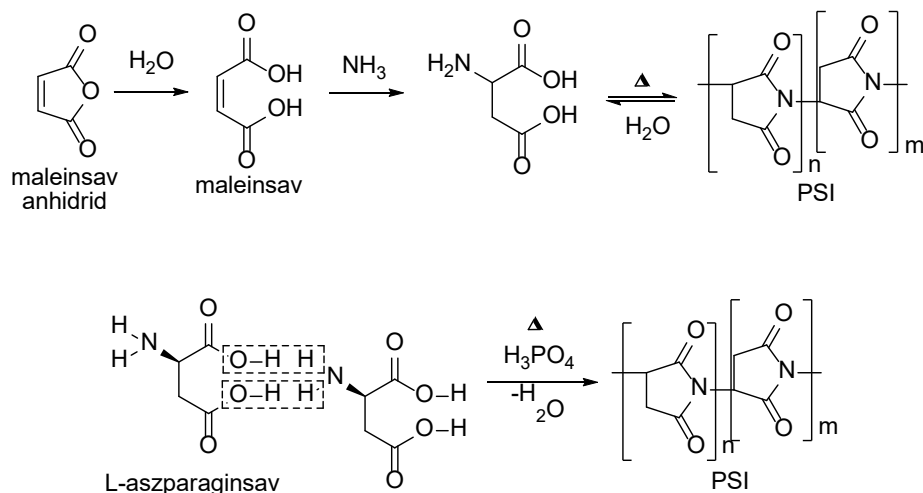
4. táblázat: Rifampicint tartalmazó szilárd diszperziók.

Technológia	Hordozó	Oldhatóság	Referencia
Elektrosztatikus szálképzés	tejsav-glikolsav kopolimer	időben nyújtott	[71]
Elektrosztatikus szálképzés	politejsav	időben nyújtott	[72]
Fagyasztva szárítás	-	megnövelt	[73]
Szuperkritikus kicsapás	etilcellulóz	időben nyújtott	[74]
Porlasztva szárítás	-	nem vizsgált	[75]

1.4. Aszparaginsav alapú polimerek

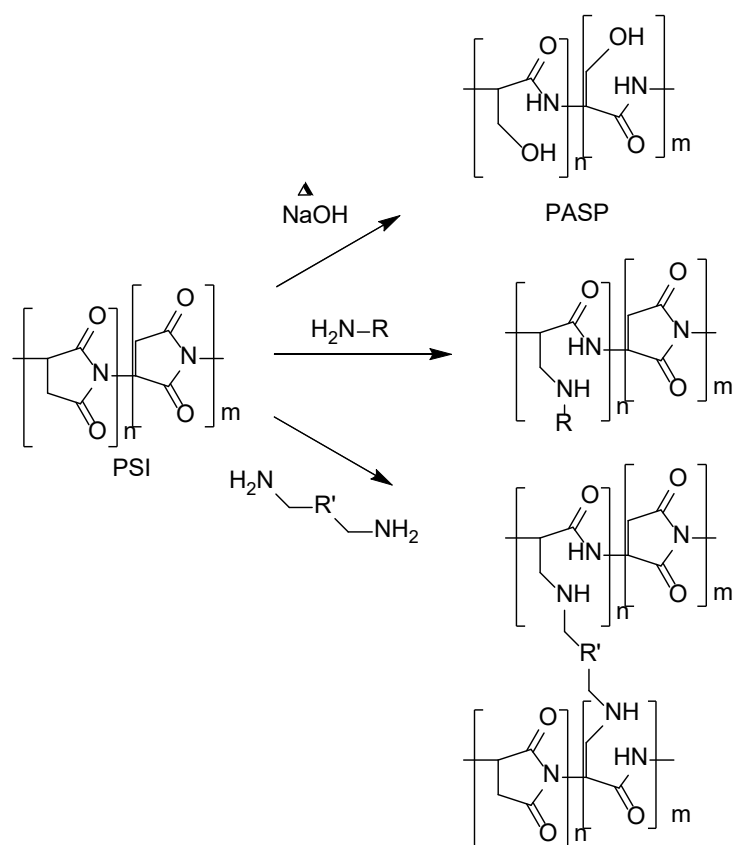
Az L-aszparaginsav egy nem esszenciális, de az emberi szervezetben előforduló α aminosav. Az 1990-es évek végére megnőtt az igény a biodegradális polimerek szintetikus előállítására. Ennek egyik útja volt aminosavak felhasználása, hiszen a poliaminosavak peptid kötése biológiailag lebonthatók [76]. Napjainkra ipari méretben állítanak elő poliszukcinimidet (PSI), amit gyakran poliaszpartamidok (PASP) előállítására használnak. A PSI szintézis ipari

előállítás maleinsav és ammónia reakciójával indul, melyet a keletkező aszparaginsav termikus polikondenzációja követ [77]. A PSI egyik laboratóriumi előállítása L-aszparaginsavból kiinduló savkatalizált termikus polikondenzáció. Katalizátorként vízmentes foszforsavat használnak. A reakció 160 °C hőmérsékleten 7 óra lefolyása alatt játszódik le. A kész PSI-t mosás és szárítás után használják fel [78]. A szintézisutakat a 10. ábra szemlélteti.



10. ábra: A poliszukcinimid ipari (felső) és laboratóriumi (alsó) szintézise.

A poliszukcinimid felhasználásánál sokszor problémát jelent, hogy a fent említett szintézisekkel kapott termék átlagos molekulatömege kicsi. A szintézis során általánosan 30-40 kDa közötti molekulatömegű terméket kapunk [79]. Felhasználás előtt a poliszukcinimidet általában módosítják. Ezek a módosítások gyűrűfelnnyílás közben lejátszódó nukleofil addíciókkal lehetségesek. Az egyik legegyszerűbb és gyakran elvégzett módosítás a lúgos hidrolízis nátrium-hidroxiddal. A reakció terméke pH állítás után a poliaszparaginsav (PASP) ami egy vízdoldható polimer [80]. Egy másik lehetőség a poliszukcinimid módosítására a reakció primer aminokkal. A reakció már szobahőmérsékleten lejátszódik. A reakcióidő a reagens minőségétől függ [81]. Lehetőség van arra is, hogy diaminokkal végezzük el a módosítást. Ebben az esetben keresztkapcsolt láncokat kapunk. A reakció terméke hidrogélek alapja lehet [82]. A PSI módosítására gyakrabban használt reakciókat foglalja össze a 11. ábra.



11. ábra: A PSI módosításának lehetőségei. $R = \text{alkil/hidroxialkil/tioalkil}$, $R' = \text{alkil}$

A poliszukcinimid elektrosztatikus szálképzésével kevesen foglalkoznak. Ennek az egyik oka, hogy kis molekulatömege miatt nehezen szálképezhető. Kevés tanulmány foglalkozik a szálképezhetőség javításával. Ezek közül a már említett polimer keverék szálképzése az egyik megoldás.

2. Célkitűzés

Célom egy biokompatibilis szilárd gyógyszerformula előállítása oldószeres elektrosztatikus szálképzéssel, amely képes a ma használt szemcseppekhez képest időben elnyújtott, pontos mennyiségű hatóanyag leadására. Célom tanulmányozni a nehezen szálképezhető poliszukcinimid szálképezhetőségének javítását kis mennyiségű, nagy molekulatömegű poli(vinil-pirrolidon) segédanyaggal.

Munkám során termikus polikondenzációval állítok elő poliszukcinimidet, majd ^1H NMR spektroszkópiával igazolom annak szerkezetét. Az előállított polimer átlagos molekulatömegét ejtőgolyós viszkozimétert használva, híg oldatok viszkozitásmérésével határozom meg.

Kutatásom során vizsgálni kívánom a prekursor oldat koncentrációjának és viszkozitásának, valamint a használt polimerek (PVP : PSI) arányának hatását a szálképezhetőségre és a hatóanyag-leadásra. A készített szálas termék morfológiáját pásztázó elektronmikroszkópiával (SEM) jellemzem. A prekursor oldatok viszkozitását rotációs viszkoziméterrel (reométer) mérem. A hatóanyag-leadás profilt UV-Vis spektrofotometriás méréssel határozom meg.

Az anyagtudományi vizsgálatok konklúzióját statisztikai eszközökkel részletesen vizsgálom és támasztom alá a következtetéseket, ezzel kizárva a szubjektivitást. A statisztikai vizsgálatok mellett szakmai határokat is figyelembe veszek, ezzel a lehető legpontosabb következtetéseket tudom levonni a munkám értékelése során.

3. Anyagok és módszerek

3.1. Felhasznált anyagok

Az L-aszparaginsavat és a dimetil-formamidot a Molar Chemicals Kft-től, a vízmentes foszforsavat (99 %) és a rifampicin hatóanyagot a Sigma-Aldrich Kft-től a poli(vinil-pirrolidont) a Fluka Kft-től vásároltuk.

3.2. Poliszukcinimid előállítása

A PSI-t a 11. ábrának megfelelően, termikus polikondenzációval állítottam elő. Egy gömblombikba bemértem 20,00 g L-aszparaginsavat és 20,00 g vízmentes foszforsavat. Üvegbottal összekevertem, majd a lombikot rotációs vákuum bepárlóra (Heidolph Hei-VAP) helyeztem. A készülék kondenzációs feltétjére kötött termosztátot 5 °C hőmérséklet értékre állítottam. A reakciót 100 mbar nyomáson, 180 °C hőmérsékleten végeztem 140 1/perc fordulatszám mellett, 1 órán keresztül. Ezt követően a többi paraméter állandósága mellett a nyomást 10 mbar értékre csökkentettem, és további 5 órán keresztül utóreagáltattam az elegyet, hogy a reakcióban keletkező víz el tudjon távozni a rendszerből. A lombik szobahőmérsékletre hűlése után 200 ml DMF oldószert adtam a termékhez, majd teljes feloldódásáig tovább kevertettem a rotációs vákuum bepárlón szobahőmérsékleten és 900 mbar nyomáson. A kapott oldatot kevertetés mellett óvatosan 1 l ioncserélt vízbe csorgattam, amiben a vízben oldhatatlan poliszukcinimid kicsapódott, míg a visszamaradó foszforsav oldatba került. A terméket Büchner-tölcséren, vízszög szivattyú segítségével szűrtem, és addig mostam ioncserélt vízzel, amíg a mosásra használt víz 6,4 pH értékre be nem állt. A leszűrt anyagot Petri-csészén szétterítettem, és 40 °C hőmérsékleten szárítószekrényben 24 órán keresztül szárítottam. Ezt követően a kellő szárazság elérése érdekében vákuum szárítószekrényben 1,2 mbar nyomáson 2 órán keresztül szárítottam. A száraz anyagot dörzsmozsárban őröltem.

3.3. Előállított poliszukcinimid kémiai jellemzése

Egy 2 ml-es üvegcsében 0,02 g poliszukcinimidet 1 ml deuterált dimetil-szulfoxidban oldottam. A DMSO tetrametilszilán (TMS, 0,03 (V/V)%) standardot tartalmazott. A PSI oldódását heves rázással segítettam. Ezt követően az oldatot kvarc mintatartó csőbe mértem be. Az ^1H NMR méréseket a BME Szervetlen Kémia és Analitika Tanszék Bruker Avance 500 típusú 500 MHz-es készülékével végezték.

3.4. Előállított poliszukcinimid molekulatömegének meghatározása

A molekulatömeget viszkozitásméréssel határoztam meg. A viszkozitás mérésére Anton Paar Lovis 2000 M/ME ejtőgolyós viszkozimétert használtam. A mérések 45°-os lejtésszöggel, 1,6 mm kapilláris és 1,5 mm golyó átmérővel történtek. Az elkészített PSI 0,5 grammjából 25 ml 0,020 g/ml törzsoldatot készítettem mérőlombikban 0,1 M koncentrációjú LiCl/DMF oldattal. A törzsoldatból hígítási sort állítottam elő a következő koncentrációkban: 0,016 g/ml, 0,012 g/ml, 0,008 g/ml, 0,004 g/ml. Az elkészült oldatok mellett a 0,1 M koncentrációjú LiCl/DMF oldat viszkozitását és sűrűségét is mértem. Az oldatok sűrűségét a LiCl/DMF sűrűségével közelítettem. Három párhuzamos mérést végeztem minden oldatból. A mért viszkozitás adatokból, a referencia oldat (0,1 M koncentrációjú LiCl/DMF oldat) viszkozitásának felhasználásával a relatív (1), specifikus (2), végül redukált (3) viszkozitásokat határoztam meg. A redukált viszkozitás adatokra egyenest illesztve kapjuk a határviszkozitást (az egyenes és az y tengely metszéspontja). A határviszkozitást a Kuhn-Mark-Houwink egyenletbe (4) behelyettesítve kapjuk a makromolekulák átlagos molekulatömegét. Az egyenlet konstansai $K = 1,32 \cdot 10^{-2} \text{ cm}^3/\text{g}$ és $\alpha = 0,76$, amik szakirodalomból származnak [83].

$$\eta_{rel} = \frac{\eta_i}{\eta_0} \quad (1)$$

$$\eta_{sp} = \eta_{rel} - 1 \quad (2)$$

$$\eta_{red} = \frac{\eta_{sp}}{c_i} \quad (3)$$

$$[\eta] = KM^\alpha \quad (4)$$

3.5. Oldatkészítés

A polimerek oldását 20 ml térfogatú zárható üveg edényekben 60 °C hőmérsékleten termosztált (Heidolph Incubator 1000) rázógépből (Heidolph Vibramax 100) 750 r/m sebességű rázatás mellett 8 órán keresztül végeztem. A 3.9. pontban leírt hatóanyag-kioldódás vizsgálatokhoz használt szálas termékek prekursoraként 20, 25 és 30 m/m% összes polimer koncentrációjú oldatokat készítettem öt-öt polimer arány mellett (0:100, 25:75, 50:50, 75:25, 100:0). A 25 m/m% koncentrációjú oldatok minden polimer arányú, valamint a 20 és 30 m/m% koncentrációjú 50:50 polimer arányú oldatok rifampicint tartalmazó megfelelőjét is elkészítettem. A nagymolekulatömegű PVP szálképezhetőségre gyakorolt hatásának vizsgálatához PSI-re nézve 20 és 25 m/m% koncentrációjú oldatokat készítettem 360 és

1300 kDa molekulatömegű PVP hozzáadásával. PVP mennyisége PSI-re nézve 0,5 és 5 % között változtattam.

3.6. Elektrosztatikus szálképzés

A polimer szálakat eSpinCube típusú horizontális, egy tűs elektrosztatikus szálképző berendezésen állítottam elő. A kiértékeléseket ImageJ szoftverrel végeztem. Minden felvételnél 100 szál átmérőjét mértem. A kapott adatokból meghatároztam az átlagos szálátmérőt, valamint azok szórását.

3.6.1. Szálképzés hatóanyag-kioldódáshoz

A szálképzések során állandó szálképző kapilláris-szálfogó távolságot: 15 cm, állandó feszültséget: 15 kV, és állandó betáplálási sebességet: 0,4 $\mu\text{l/s}$ alkalmaztam.

3.6.2. Szálképzés a PSI szálképezhetőségének javításának tanulmányozására

A szálképzések során a szálképző kapilláris-szálfogó távolságot és a feszültséget optimalizáltam állandó betáplálási sebesség mellett: 0,4 $\mu\text{l/s}$.

3.7. Szálas termék morfológiájának jellemzése pásztázó elektronmikroszkóppal

Az előállított szálas termék morfológiáját JSM-JEOL-5500LV SEM-EDS típusú pásztázó elektronmikroszkóppal (Scanning Electron Microscopy) ellenőriztem. Annak érdekében, hogy a polimer felületét vezetőképpé tegyem azt porlasztó készülékben arannyal vontam be. A mérések nagyvákuum üzemmódban történtek. Minden mintából szekunder elektron felvételek készültek.

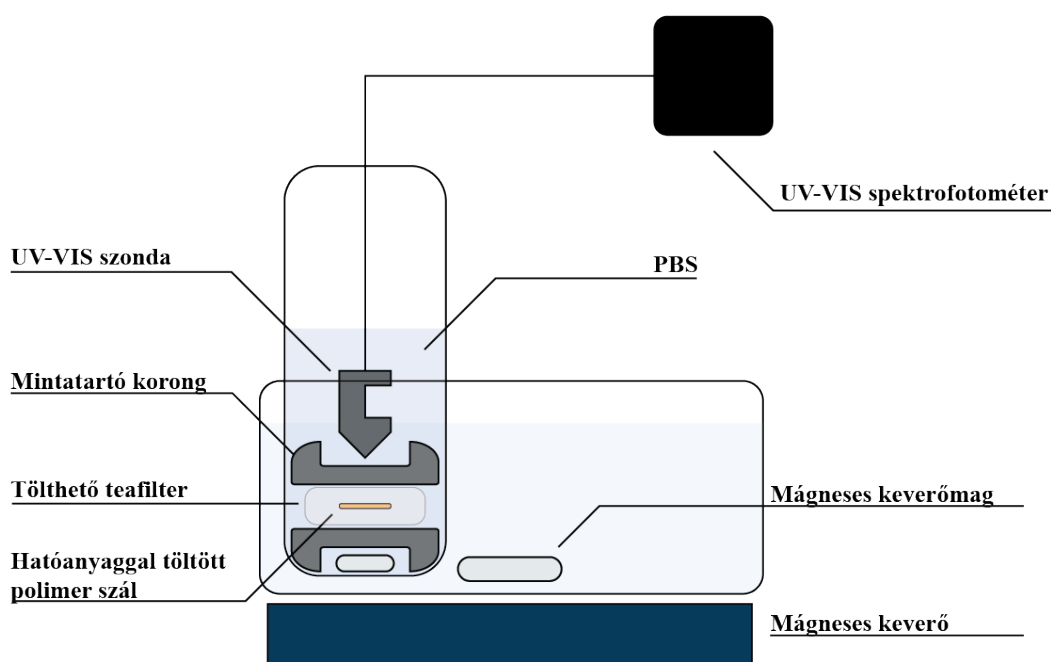
3.8. A használt prekursor oldatok viszkozitásának mérése

A hatóanyag mentes és rifampicint tartalmazó prekursor oldatok viszkozitását Anton Paar MCR 301 moduláris reométerrel mértem meg. Minden minta esetében három párhuzamos mérést végeztem. A mérések 25,00 °C hőmérsékleten termosztálva történtek. A használt kúp alakú mérőfej 1° dőlésszögű, valamint $d = 25$ mm átmérőjű. A mérés során meghatároztam az oldatok viszkozitását egy széles nyírási sebesség tartományban (1-1000 1/s).

3.9. Rifampicin kioldódásának mérése

A kioldódásvizsgálat Agilent Cary 60 típusú UV-Vis spektrofotométer segítségével történt. A berendezést száloptikás szondával szereltem fel. A mérések 35 °C hőmérsékleten termosztálva történtek. Minden mérést 20 ± 1 mg szálás termékkel végeztem. A mérések 25 ml, 35 °C hőmérsékletre előmelegített 7,4 pH értékű foszfát pufferrel történtek. Percenként vettem fel új spektrumot 200 nm és 800 nm között. A mérések 3 órán keresztül tartottak.

A hatóanyag-kioldódás mérések során egy nem triviális probléma lépett fel. A poliszukcinimidet és poli(vinil-pirrolidont) is tartalmazó szálás mátrixok a PVP oldódása miatt szétestek. Az oldatok zavarossá váltak a nem oldódó, de a mátrixból kilépő PSI miatt. A fellépő fényszórás a mérést zavarta, ezért egy új mérési elrendezés kialakítására volt szükség. A megoldást az jelentette, amikor a szálás anyagot egy tölthető teafilterbe helyeztem, és ezen keresztül végeztem a mérést. A végleges elrendezést a 12. ábra szemlélteti.

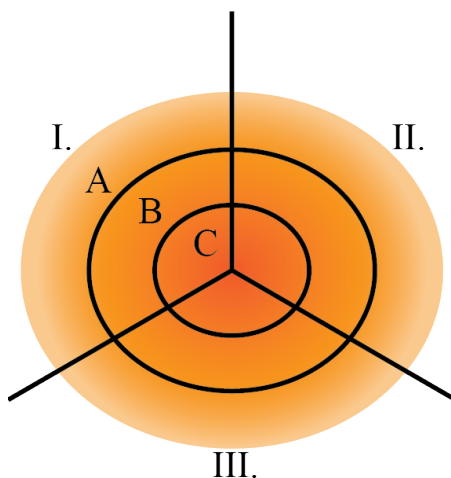


12. ábra: Hatóanyag-kioldódás vizsgálatához használt elrendezés

3.10. A szálás termék homogenitásának vizsgálata

A hatóanyag-kioldódás vizsgálata során eltérésekre figyeltem fel adott összetételű mintákon belül, ami a szálás termékek inhomogenitásából adódhat. Ennek tanulmányozására a 25'_PVP360_50_R²⁰ prekursor oldat három, közel azonos mennyiségű ($1,2 \pm 0,3$ ml) részletéből készítettem szálás terméket. Annak érdekében, hogy a mintán belüli inhomogenitást is vizsgálni tudjam, minden mintát 9 részre osztottam a 13. ábrának megfelelően. Minden

körcikk (I, II és III) egy külön vizsgálati eljáráshoz tartozik. A harmadokon belüli, radiális felosztás (A, B és C) a térbeli inhomogenitás vizsgálatát teszik lehetővé. Tekintettel arra, hogy a minták vastagsága radiálisan változik, ezt a felosztást találtam a legmegbízhatóbbnak.



13. ábra: A 25' PVP360_50_R²⁰ minták felosztása. A római számok külön vizsgálatokra, a betűk, pedig azonos vizsgálat párhuzamos méréseihez tartoznak.

Az I. körcikk által meghatározott részek a hatóanyag-kioldódását vizsgáltam az előző pontnak megfelelően. A mért kioldódás görbékre a Noyes-Whitney egyenletet (5) a Box Lucas1 exponenciális görbe (6) illesztésével közelítettem OriginPro 8.5 szoftverrel. Mivel exponenciális illesztést végzek, feltételezem a hatóanyag-kioldódás elsőrendű kinetikáját. A II. körcikk által meghatározott részeket dimetil-formamidban oldva meghatároztam a visszanyerhető rifampicin maximális mennyiségét Agilent Cary 60 típusú UV-VIS spektrofotométer segítségével.

$$\left(\frac{c_t}{c_\infty}\right) = 1 - e^{-kt} \quad (5)$$

ahol:

- c_t - a hatóanyag koncentrációja a közegben t időpontban
- c_∞ - a hatóanyag oldhatósága vagy koncentrációja a $t = \infty$ időpontban
- k - a kioldódási sebesség konstansa
- t - az adott időpont

$$y = a * (1 - e^{-bx}) \quad (6)$$

ahol:

- a - y maximális értéke (c_∞)
- b - az exponenciális görbe konstansa (k)

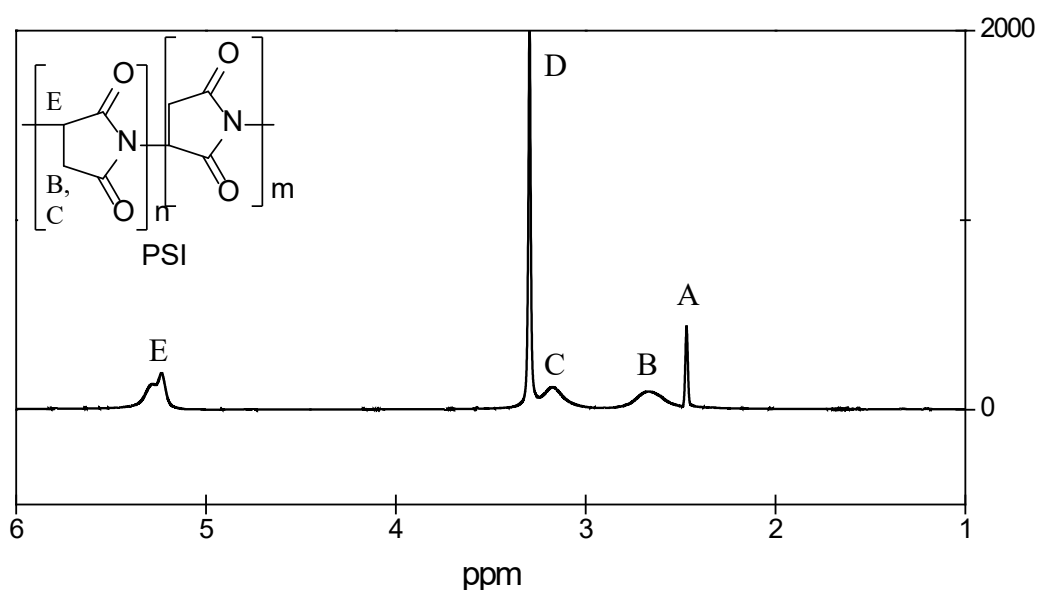
3.11. Statisztikai értékelés

Az eredmények statisztikai értékelését OriginPro 8.5 és GraphPad Prism 7 szoftverek segítségével végeztem el.

4. Eredmények és értékelésük

4.1. Előállított poliszukcinimid kémiai szerkezete

A 14. ábra mutatja az előállított poliszukcinimidből felvett ^1H NMR spektrumot. Az A-val jelölt csúcs 2,5 ppm értéknél a használt oldószerből (DMSO) adódik. A D-val jelölt csúcsot az oldatba került víz okozza, aminek a használt DMSO- d_6 -ban 3,33 ppm értéknél van csúcsa [84]. A B-vel és C-vel jelölt csúcsok megfelelnek a PSI metilén protonjainak, amik 2,7 ppm és 3,2 ppm értéknél adnak jelet. Az E-vel jelölt csúcs pedig a PSI metin protonjának felel meg, ami az 5,1-5,4 ppm tartományban ad jelet a használt oldószerben [85].



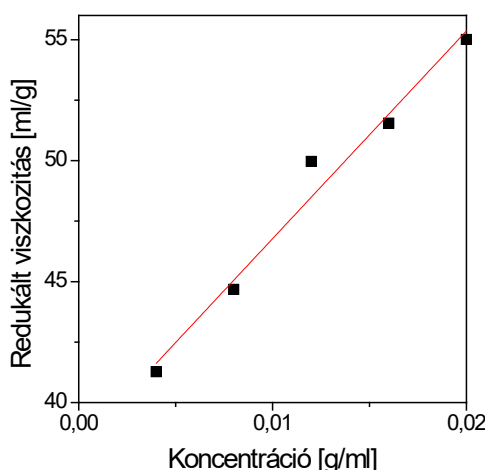
14. ábra: Az előállított PSI ^1H NMR spektruma DMSO- d_6 oldószerből (TMS 0,03 (V/V)% standard) Bruker Avance 500 típusú 500 MHz frekvenciájú készülékkel felvéve.

4.2. Előállított poliszukcinimid molekulatömege

A mérések eredményeit és a belőlük számított értékeket az 5. táblázat tartalmazza. A 15. ábra mutatja a számolt redukált viszkozitásokat a koncentráció függvényében, valamint az adatsorra illesztett egyenes paramétereit. Az Y tengely metszéspontja (az illesztett egyenes a paramétere) megadja a határviszkozitást. Ebből a Kuhn–Mark–Houwink egyenlet (4) segítségével számítottam a PSI molekulatömegét. Ezek alapján a szintetizált PSI molekulatömege 35,8 kDa.

5. táblázat: Az előállított PSI átlagos molekulatömegének meghatározása. Viskozitásmérés eredményei. A mérések 45°-os lejtésszöggel, 1,59 mm kapilláris és 1,5 mm golyó átmérővel, 25 °C hőmérsékleten termosztálva történtek. Az oldatok sűrűségét a 0,1 M koncentrációjú LiCl/DMF oldat mért sűrűségével közelítettem. $\rho_{\text{LiCl/DMF}} = 0,9481 \text{ g/cm}^3$

c_i	$\eta_{\text{mért}}$			$\eta_{\text{átl}}$	η_{rel}	η_{sp}	η_{red}
[g/ml]	[mPas]			[mPas]	±	[-]	[ml/g]
0,000	0,880	0,882	0,885	0,882	0,002	-	-
0,004	1,026	1,028	1,030	1,028	0,002	1,165	0,165
0,008	1,190	1,202	1,201	1,198	0,005	1,357	0,357
0,012	1,403	1,414	1,417	1,411	0,006	1,600	0,600
0,016	1,609	1,608	1,613	1,610	0,002	1,825	0,825
0,020	1,848	1,853	1,858	1,853	0,004	2,100	1,100



15. ábra: A PSI átlagos molekulatömegének meghatározásához felvett redukált viszkozitás görbe. Az illesztett egyenes paraméterei: $a = 38,19 \text{ ml/g}$, $b = 858,40$. (Ahol a – tengelymetszet, b – meredekség.)

4.3. Kis mennyiségű PVP hozzáadásával szálképzett PSI morfológiájának vizsgálata

A 20 m/m% koncentrációjú PSI oldat PVP segédanyag nélkül szálképzésre nem alkalmas. Ennek fő oka a kis molekulatömege lehet. A 25 m/m% koncentrációjú PSI oldatból előállított szálak mátrixban pedig sok inhomogenitást (gyöngyösödés) tartalmazó szál ($d_{\text{átl}} = 0,50 \pm 0,09 \mu\text{m}$, $l = 15 \text{ cm}$, $U = 15 \text{ kV}$, $\dot{V} = 0,4 \mu\text{l/s}$), és nagyobb mennyiségű szál képzésére alkalmatlan. A kis mennyiségben (1-5 %) különböző, a PSI-nél nagyobb molekulatömegű poli(vinil-pirrolidont) tartalmazó poliszukcinimid oldatok szálképzésénél a technológiai paraméterek változtatásával optimalizáltam a szálképzést. Az optimálisnak

választott paramétereket a különböző összetételeknél, és a szálképzés során tett megfigyeléseket a 6. táblázat foglalja össze.

6. táblázat: PSI szálképzési paraméterei és megfigyelések kis mennyiségű PVP hozzáadásával. A szálképzések 0,4 µl/s betáplálási sebességgel történtek.

Használt oldat	Optimális paraméterek		Megfigyelések
	<i>l</i>	<i>U</i>	
	[cm]	[kV]	
20_PVP360_5	15	15	Szép, egyenletes elvétel mellett ovális alakban képződtek szálak.
20_PVP360_4	14	16	Középen szépen képződtek szálak.
20_PVP360_3	13	16	Széles sávban, hullámzó elvétellel képződtek szálak.
20_PVP360_2	14	16	Széles sávban, hullámzó elvétellel képződtek szálak.
20_PVP360_1	13	16	Csepeg, de képződnek szálak.
20_PVP1300_5	15	15	Egyenletes elvétel mellett kis, ovális alakban képződtek szálak.
20_PVP1300_4	15	15	Egyenletes elvétel mellett kis, ovális alakban, sok szál képződött.
20_PVP1300_3	15	15	Szép, egyenletes elvétel mellett ovális alakban képződtek szálak.
20_PVP1300_2	16	16	Széles sávban, egyenletes elvétellel képződtek szálak.
20_PVP1300_1	14	15	Nagyon széles sávban képződtek szálak.
20_PVP1300_0,5	12	16	Nehezen képződtek szálak, sok csepp jelent meg egy széles sávban.
25_PVP360_5	15	15	Szép, egyenletes elvétel mellett ovális alakban képződtek szálak.
25_PVP360_1	14	15	Egyenletes elvétel mellett kis, ovális alakban, sok szál képződött.
25_PVP1300_1	14	16	Egyenletes elvétel mellett kis, ovális alakban képződtek szálak.
25_PVP1300_0,5	15	15	Szép, egyenletes elvétel mellett széles, ovális alakban képződtek szálak.

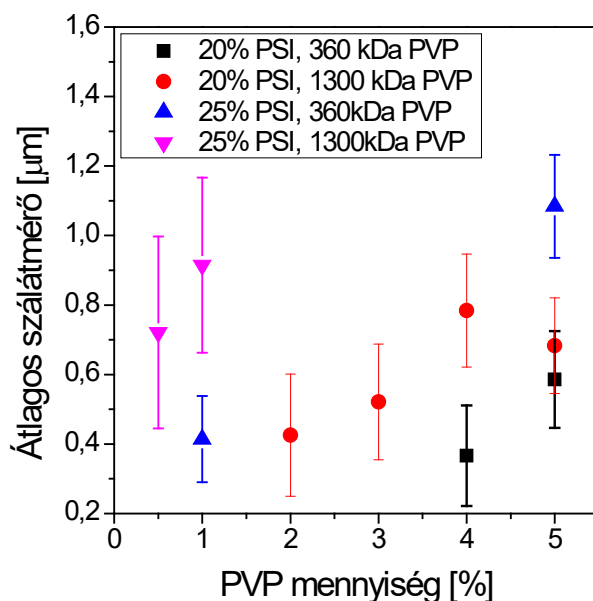
A szálas termékek SEM felvételeinek kiértékeléséből kapott adatokat a 7. táblázat tartalmazza. A SEM felvételek kiértékelésénél a szálképzés és a termék jóságát egy nullától ötig terjedő skálán osztályozom, ahol nullát kap az összetétel, aminél nem képződtek szálak, ötöt pedig az, aminél hibahely mentes szálak készültek. A skála köztes elemei a hibahelyek számával van összefüggésben, minél kevesebb a hibahely, annál nagyobb értéket kap az adott összetétel

7. táblázat: Elektrosztatikus szálképzéssel készült szálak SEM felvételeinek kiértékelése. A kiértékelés ImageJ programmal történt minden felvételnél $n = 100$ mérés alapján. A megjegyzés rovat a képződő szál homogenitására utal, ahol 0 - nem képződtek kiértékelhető szálak, 5 - a szálak inhomogenitások nélkül állíthatók elő.

Használt oldat jelölése	$d_{\text{átl}}$		Megjegyzések
	[μm]	$\pm$	
20_PVP360_5	0,586	0,139	5
20_PVP360_4	0,366	0,145	2
20_PVP360_3	-	-	2
20_PVP360_2	-	-	1
20_PVP360_1	-	-	1
20_PVP1300_5	0,683	0,137	4
20_PVP1300_4	0,784	0,162	4
20_PVP1300_3	0,521	0,166	3
20_PVP1300_2	0,426	0,176	2
20_PVP1300_1	-	-	1
20_PVP1300_0,5	-	-	0
25_PVP360_5	1,084	0,148	5
25_PVP360_1	0,414	0,124	3
25_PVP1300_1	0,915	0,252	5
25_PVP1300_0,5	0,721	0,276	4

Az átlagos szálátmérő változását a PVP mennyiségének függvényében a 16. ábra szemlélteti. A PVP mennyiségének és molekulatömegének növelése, valamint a használt oldat koncentrációjának növelése az átlagos szálátmérő növekedéséhez vezet. A szálátmérők eloszlása szűkebb 360 kDa molekulatömegű PVP alkalmazása esetén. Ezek alapján érdemes a

kisebb molekulatömegű PVP alkalmazása a lehető legkisebb mennyiségben, hogy vékony, szűk szálátmérő eloszlású terméket kapjunk.

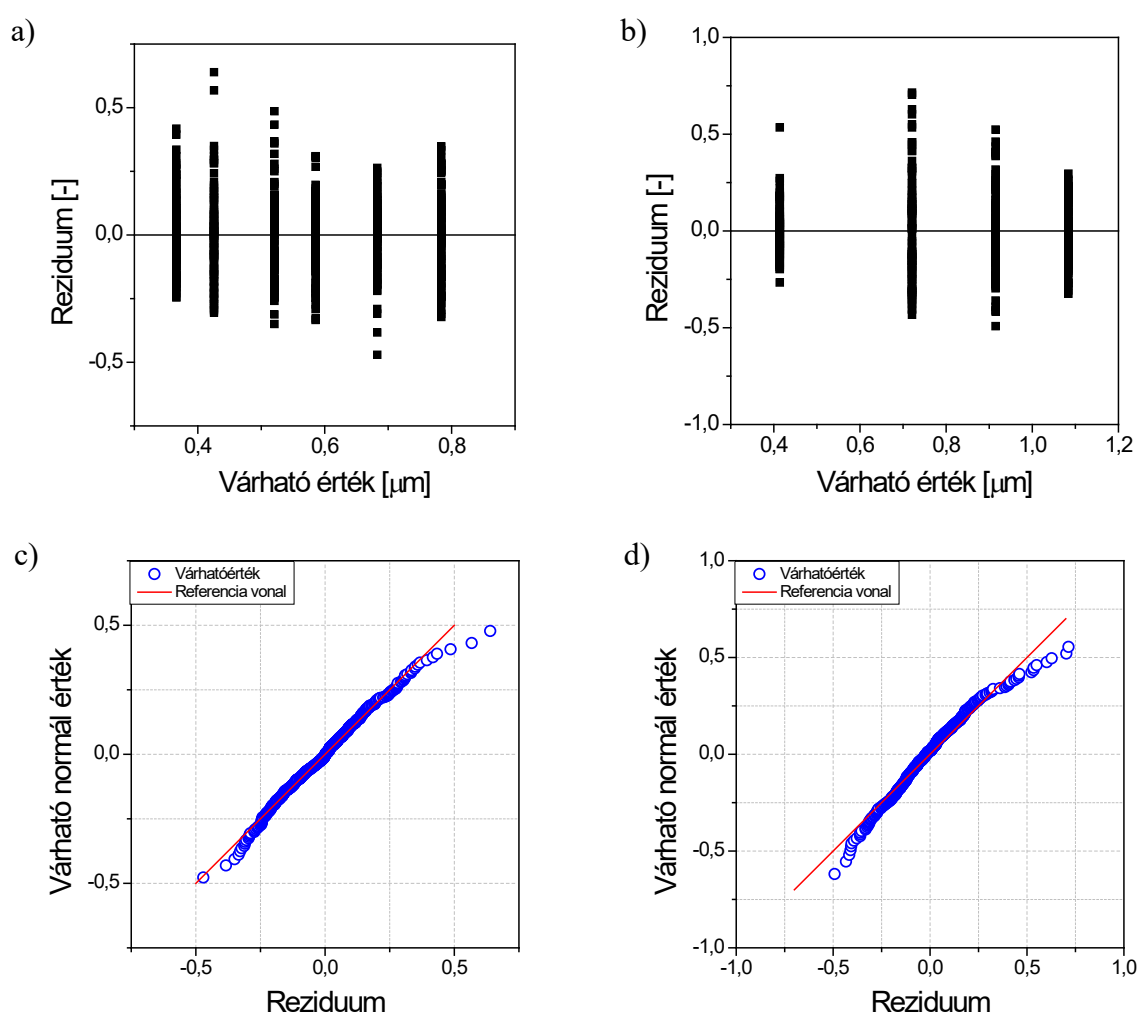


16. ábra: Az átlagos szálátmérő változása a PVP mennyiségének függvényében. Az átlag és a hozzá tartozó szórás értéke mintánként 100 helyen ($n = 100$) mért szálátmérőből származik

Az M1., M2. és M3. ábrákon (lásd melléklet) látható, hogy a PVP hozzáadása a rendszerhez javítja a szálak minőségét. A gyöngyösödés mértéke csökken, a 20' PVP360 oldatoknál pedig láthatóan meg is szűnik az 5 % PVP segédanyag hatására. A 20 m/m%-os prekursor oldatból a PSI szálképezhetősége tehát javítható kis mennyiségű PVP segítségével. Az M2. ábrán látható, hogy 25 m/m% PSI koncentrációjú oldatok esetén a hatás már kevés PVP hozzáadására is bekövetkezik. Az eredetileg gyöngyös 25 m/m% PSI koncentrációjú oldatokból készült szálak jelentős javulást mutatnak akár 0,5 % PVP hozzáadása esetén is.

A szálátmérők különbözőségét kétfaktoros ANOVA módszerrel vizsgáltam. A 20 m/m% koncentrációjú oldatokból készült szálak esetén mindkét faktor két szintjén. Az első faktor a PVP molekulatömege (360 vagy 1300 kDa), a második a PVP mennyiséges (4 vagy 5 %). A 25 m/m% polimer koncentrációjú oldatok esetén pedig a PVP molekulatömege szerint két szinten (360 vagy 1300 kDa) 1 % PVP mennyiség mellett egy faktoros ANOVA vizsgálatot végeztem, a két eltérő móltömeg esetén csak egy azonos koncentrációjú oldatpárom volt, így kétfaktoros ANOVA vizsgálatot nem végezhettem el. A módszer feltétele a véletlen hibák normális eloszlás szerinti ingadozása és a véletlen hibák varianciájának állandósága (homoszkedaszticitás). A feltételeket grafikusán a reziduumok ábrázolásával (Q-Q plot, lásd 17. ábra) majd statisztikai próbákkal (normalitást Shapiro-Wilk, a homoszkedaszticitást Brown-

Forsythe próbával) ellenőriztem. A statisztikai próbákat $\alpha = 0,05$ szignifikancia szinten végeztem el. A Shapiro-Wilk normalitáspróba szignifikáns eltérést¹ mutat (20 m/m% esetén $p = 0,0061$, 25 m/m% esetén pedig $p = 1,5776 \cdot 10^{-11}$), aminek oka a sok mérési pont. A homoszkedaszticitás a Brown-Forsythe próba szerint a 20 m/m% koncentrációjú oldatok esetén teljesül ($p = 0,09344$), a 25 m/m% koncentrációjú oldatok esetén azonban szignifikáns eltérést mutat ($p = 3,2860 \cdot 10^{-11}$). A normalitás és a homoszkedaszticitás ennek ellenére a 20 és 25 m/m% koncentrációjú oldatokból készült szálak esetén sem sérül jelentősen a 17. ábra alapján, mert a reziduum ábrák esetén az értékek 0 várhatóérték körül közel azonos varianciával szórnak és a Q-Q plotok esetében a várhatóértékek a referenciavonalra illeszkednek.



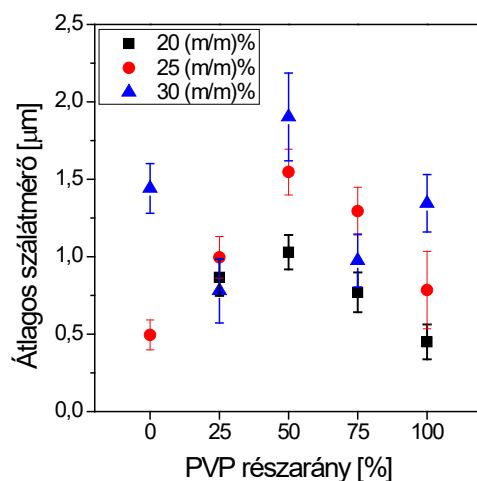
17. ábra: A szálátmérők véletlen mérési hibájának a) és b) reziduuma. c) és d) Q-Q plot ábrázolások. a) és c) 20 m/m%-os, b) és d) 25 m/m%-os oldatokból készült szálakra.

¹ A nullhipotézis (a sokaság varianciája normális eloszlású) nem teljesül mert a kapott p érték kisebb a választott szignifikanciaszint értékénél (α).

A 20 m/m%-os oldatokra elvégzett kétfaktoros ANOVA vizsgálat azt mutatja, hogy a szálátmérőkre szignifikáns hatással van a PVP átlagos molekulatömege ($p = 0$) és annak mennyisége ($p = 4,4514 \cdot 10^{-4}$) is. Azt, hogy az átlagos szálátmérők esetén gyakorlati különbség is fennáll TOST (két egyoldali) próbával vizsgáltam. A TOST vizsgálat Tukey-próbával történt, azonban $\alpha = 0,2$ szignifikancia szinten. Szakmailag szignifikánsnak akkor tekintem az eltérést, ha a szálátmérők eltérése nagyobb volt, mint $0,2 \mu\text{m}$, amit a szálátmérők mérésének pontatlansága indokol. A vizsgálat eredménye, hogy a PVP molekulatömegének szakmailag is szignifikáns hatása van, azonban a PVP mennyiségének változása nem okoz szakmailag szignifikáns eltérést a szálátmérőkben. A 25 m/m% koncentrációjú oldatokra elvégzett egyfaktoros ANOVA vizsgálat alapján a PVP molekulatömegének statisztikailag és szakmailag is szignifikáns ($p = 0$) hatása van a szálátmérőre.

4.4. Hatóanyag-kioldódás vizsgálatához készített szálak morfológiája

A szálképzésnek két fő oka van. A rossz hidrolitikus stabilitású rifampicin megvédése egy amorf formulában, és a formula hatóanyag-kioldódás profiljának tervezhetőségének biztosítása két eltérő oldhatósággal rendelkező polimer keverékéből előállított szálás rendszerrel. Először három koncentráción belül öt-öt összetételben elkészített oldatokat használtam szálképzésre. Ezeknek a szálás termékeknek a morfológiáját az M4, M5 és M6 ábrák mutatják be. A SEM felvételek kiértékelésével kapott adatokat a 9. táblázat és a 18. ábra tartalmazza.



18. ábra: Az átlagos szálátmérő változása a PVP mennyiségének függvényében. A tömegszázalék a prekursor oldat koncentrációja az összes polimerre nézve. ($n = 100$, $U = 15 \text{ kV}$, $l = 15 \text{ cm}$, $\dot{V} = 0,4 \mu\text{l/s}$)

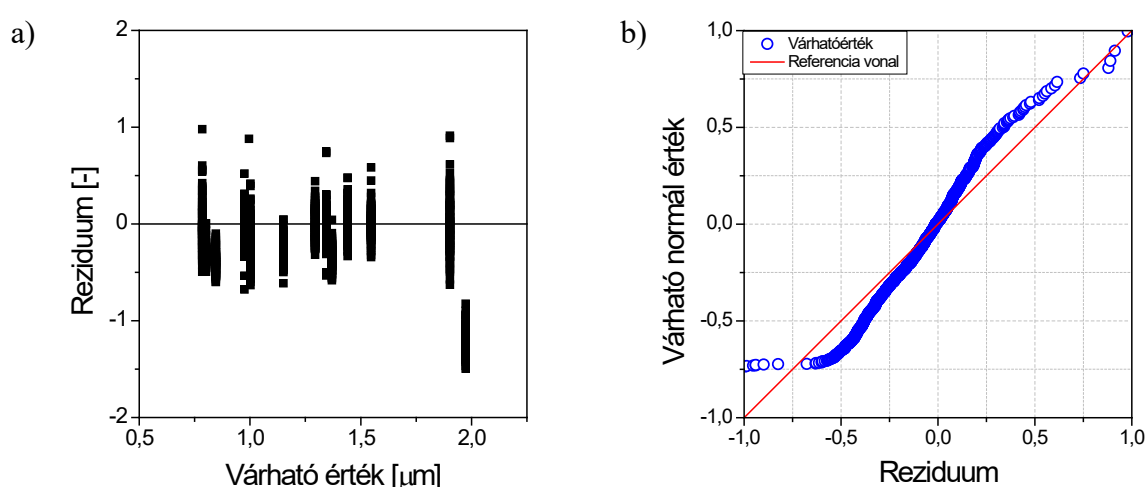
Szemmel látható összefüggés az összetétel és az átlagos szálátmérő között csak a 20 és 25 m/m% koncentrációjú prekursor oldatokból készült szálak esetében figyelhető meg. Maximumos függvény figyelhető meg, aminek a maximuma az 50 % PVP mennyiségnél található. Az is látható, hogy a 25 m/m% koncentrációjú oldatokból készült szálak átlagos átmérője minden esetben nagyobb az azonos összetételű, de 20 m/m% koncentrációjú oldatokból készült szálak átlagos átmérőjénél. Mindez összefüggésben van a prekursor oldat viszkozitásával, amit a következő pontban vizsgálók.

9. táblázat: Elektrosztatikus szálképzéssel készült szálak SEM felvételeinek kiértékelése. ($n = 100$) A megjegyzés rovat a képződő szál homogenitására utal, ahol 0 - nem képződtek kiértékelhető szálak, 5 - a szálak inhomogenitások nélkül állíthatók elő.

Használt oldat jelölése	$d_{\text{át}}$		Megjegyzések
	[μm]	$\pm$	
20'_PVP360_0	-	-	0
20'_PVP360_25	0,866	0,119	4
20'_PVP360_50	1,029	0,111	4
20'_PVP360_75	0,770	0,129	3
20'_PVP360_100	0,450	0,112	3
25'_PVP360_0	0,495	0,097	3
25'_PVP360_25	0,996	0,135	5
25'_PVP360_50	1,547	0,148	5
25'_PVP360_75	1,294	0,154	5
25'_PVP360_100	0,785	0,250	4
30'_PVP360_0	1,441	0,160	5
30'_PVP360_25	0,780	0,208	4
30'_PVP360_50	1,903	0,2836	5
30'_PVP360_75	0,975	0,171	5
30'_PVP360_100	1,345	0,185	5

A sokaság varianciájának normális eloszlását és homoszkedaszticitását grafikus úton (lásd. 19. ábra) és a normalitást Shapiro-Wilk próbával ellenőriztem. A statisztikai próbák $\alpha = 0,05$ szignifikancia szinten történtek. A normalitás a 19. ábra és a statisztikai próba ($p = 0$) alapján sem teljesül, ezért nemparaméteres próbával kell a szálátmérők különbségének

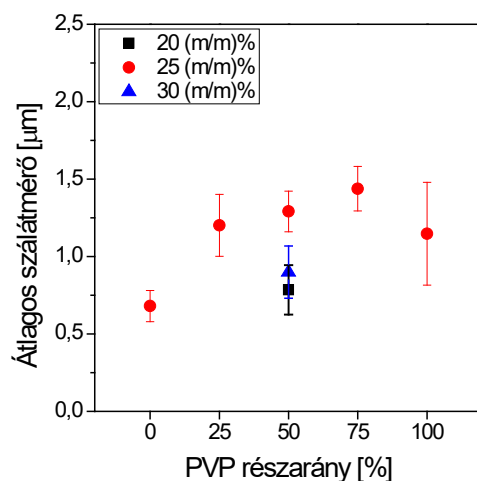
szignifikanciáját vizsgálni. Mivel itt két faktor szerint szeretnénk vizsgálni a szálátmérőt a kétfaktoros ANOVA nem paraméteres megfelelőjére van szükség, ami nem létezik. Ebből adódóan a szálátmérő különbségeket csak a 25 m/m% koncentrációjú oldatból készült, rifampicint tartalmazó szálakon tudtam vizsgálni. Mivel a szálképzés jól működött a 25 m/m% koncentrációjú prekursor oldatokkal, és ezek könnyebben kezelhetők a 30 m/m% koncentrációjú oldatoknál, ezért ezekből és a két másik koncentrációban az 50 % PVP részarányú prekursor oldatokból készítettem rifampicin tartalmú szálakat. A szálak mátrixoknak a morfológiáját az M7 és M8 ábrák mutatják be. A SEM felvételek kiértékelésével kapott adatokat a 10. táblázat és a 20. ábra tartalmazza.



19. ábra: A szálátmérők véletlen mérési hibájának a) reziduuma és b) Q-Q plot ábrázolása.

10. táblázat: Elektrosztatikus szálképzéssel készült szálak SEM felvételeinek kiértékelése. ($n = 100$) A megjegyzés rovat a képződő szál homogenitására utal, ahol 0 - nem képződtek kiértékelhető szálak, 5 - a szálak inhomogenitások nélkül állíthatók elő.

Használt oldat jelölése	$d_{\text{át}}$		Megjegyzések
	[μm]	$\pm$	
20'_PVP360_50_R ¹⁰	0,785	0,160	4
25'_PVP360_0_R ¹⁰	0,680	0,101	5
25'_PVP360_25_R ¹⁰	1,201	0,200	5
25'_PVP360_50_R ¹⁰	1,291	0,131	5
25'_PVP360_75_R ¹⁰	1,438	0,144	5
25'_PVP360_100_R ¹⁰	1,147	0,332	5
30'_PVP360_50_R ¹⁰	0,899	0,169	5



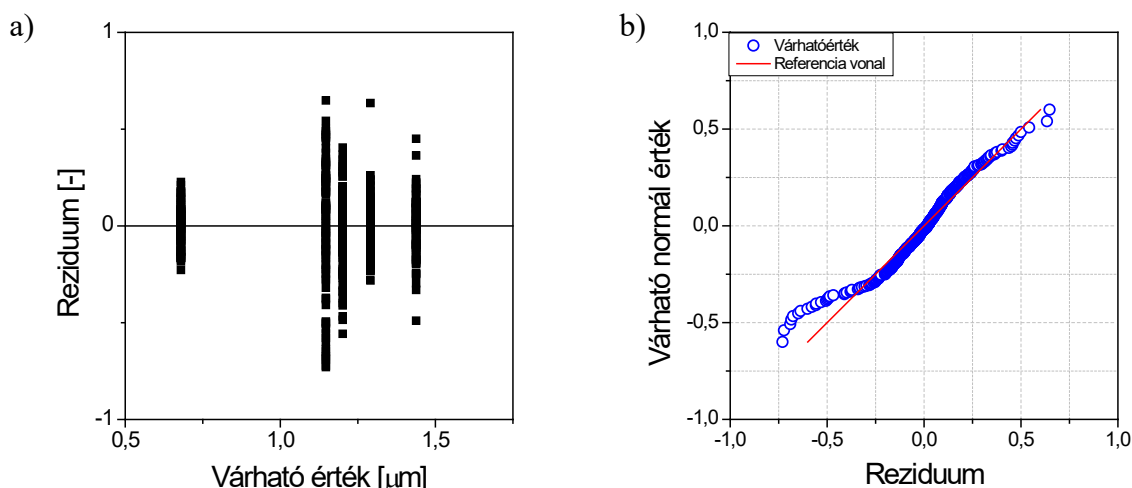
20. ábra: Az átlagos szálátmérő változása a PVP mennyiségének függvényében a rifampicint tartalmazó szálak esetén. A tömegszázalék a prekursor oldat koncentrációja az összes polimerre nézve. ($n = 100$, $U = 15$ kV, $l = 15$ cm, $\dot{V} = 0,4$ μ l/s)

A rifampicint tartalmazó és a rifampicin mentes szálak szálátmérőjének különbségét kétmintás t-próbával vizsgáltam $\alpha = 0,05$ szignifikancia szinten. Minden összehasonlított pár esetén F-próbát végeztem annak érdekében, hogy megállapítsam a minták sokaságának szórása állandó-e. Amennyiben az F-próba alapján a sokaság szórása nem azonos, kétmintás t-próba helyett Welch-próbát végeztem ($\alpha = 0,05$). A kapott eredményeket a 11. táblázat tartalmazza.

11. táblázat: A rifampicint tartalmazó és a rifampicin mentes szálak átmérőjének összehasonlítása. A sokaság szórásának állandó varianciáját F-próbával ($\alpha = 0,05$) ellenőriztem. Amennyiben fennál az azonosság a szálátmérők összehasonlítása kétmintás t-próbával ($\alpha = 0,05$) történt. Amennyiben azonosság nem áll fent az összehasonlítás Welch-próbával történt ($\alpha = 0,05$). Az eltérést akkor vettem szakmailag szignifikánsnak, ha a szálátmérők különbsége legalább $0,2$ μ m.

Összehasonlított szálak	Azonos variancia (F-próba)	p érték	Eltérés	
			Statisztikai	Szakmai
20'_PVP360_50	Nem	$4,130 \cdot 10^{-26}$	Igen	Igen
25'_PVP360_0	Igen	$5,343 \cdot 10^{-29}$	Igen	Nem
25'_PVP360_25	Nem	$4,267 \cdot 10^{-28}$	Igen	Igen
25'_PVP360_50	Igen	$3,350 \cdot 10^{-28}$	Igen	Igen
25'_PVP360_75	Igen	$9,760 \cdot 10^{-11}$	Igen	Nem
25'_PVP360_100	Nem	$1,697 \cdot 10^{-15}$	Igen	Igen
30'_PVP360_50	Nem	$1,113 \cdot 10^{-68}$	Igen	Igen

A rifampicin jelenléte minden esetben statisztikailag szignifikánsan változtatta a szálátmérőt. Ez a változás azonban nem minden összetételnél azonos. Megfigyelhető szálátmérő csökkenés és növekedés is egyaránt. Az M4 - M8 ábrákat összevetve megfigyelhető, hogy a rifampicin jelenléte javította a szálképzést, csökkentette a hibahelyek számát és méretét. A normalitás és homoszkedaszticitás vizsgálatát grafikusan reziduumszám és Q-Q plot készítésével (21. ábra), valamint Shapiro-Wilk próbával ellenőriztem ($p = 7,2529 \cdot 10^{-11}$). A 21. a) ábrán látható, hogy a reziduumszámok ugyan 0 várhatóérték körül ingadoznak, azonban variációjuk függ a várhatóértéktől. A 21. b) ábrán pedig látható, hogy a reziduumszám várhatóértékei eltérnek a referenciavonaltól. Ezek alapján az egyfaktoros ANOVA vizsgálat feltételei a 25 m/m% koncentrációjú oldatból készült rifampicint tartalmazó szálak esetében sem teljesülnek. Mivel nem teljesülnek a feltételek, a PVP részarányának a szálátmérőre gyakorolt hatását Kruskal-Wallis próbával² vizsgáltam $\alpha = 0,05$ szignifikanciaszinten. A próba szignifikáns eltérést mutat a csoportok között ($p < 0,0001$). Ez alapján a szálak mátrix átlagos szálátmérője összetételfüggő.



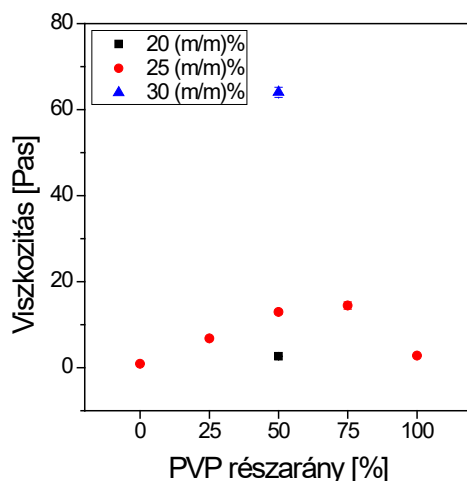
21. ábra: A szálátmérők véletlen mérési hibájának a) reziduumszámjai és b) Q-Q plot ábrázolása a 25 m/m% koncentrációjú oldatokból készült rifampicint tartalmazó szálak esetén.

4.5. A prekursor oldatok viszkozitása

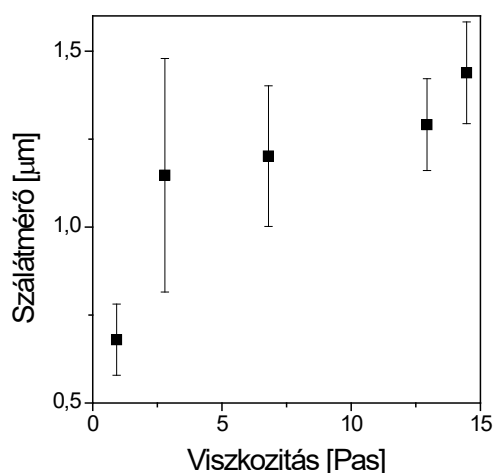
Az oldatok viszkozitásait széles nyírósebesség tartományban határoztam meg. Ezeket az M9. ábra mutatja. Látható, hogy a PVP tartalmú oldatok diagramjaira a nem-Newtoni folyadékok viszkozitásgörbéire jellemzőek. Az is megfigyelhető, hogy az oldatok viszkozitása a PVP részarányának növelésével nem monoton nő, hanem maximuma van. Az eredményeket

² A Kruskal-Wallis próba az egyfaktoros ANOVA vizsgálat nemparaméteres megfelelője. Használata nem normális eloszlású sokaságoknál ajánlott és használatához az ANOVA vizsgálat feltételeinek nem kell teljesülniük.

az 1/s nyírósebességnél átlagoltam. Azért ezt az értéket választottam ki, mert ebben az esetben közelítjük a legmegfelelőbbben a szálképzés során a berendezésben az oldatot érő nyírófeszültséget. A 12. táblázat és a 22. ábra az 1/s nyírósebességnél átlagolt eredményeket mutatja. A 25 m/m% koncentrációjú oldatokból készült szálak termékek átlagos szálátmérője összefüggésben van az oldat viszkozitásával. Ez a 23. ábrán figyelhető meg. Nagyobb viszkozitás nagyobb átlagos szálátmérőjű terméket eredményez.



22. ábra: Az átlagos szálátmérő változása a PVP mennyiségének függvényében a rifampicint tartalmazó szálak esetén. A tömegszázalék a prekursor oldat koncentrációja az összes polimerre nézve. A mérések rotációs viszkoziméterrel történtek 1/s nyírósebességnél, 25 °C hőmérsékleten termosztálva. A használt kúp alakú feltét dőlésszöge 1°, átmérője $d = 25$ mm. Az átlagok és szórások három párhuzamos mérés eredményei.



23. ábra: A 25 m/m% koncentrációjú oldatok viszkozitásának és a belőlük készült szálak termékek átlagos szálátmérőjének összefüggése. A szálátmérők átlaga és szórása mintánként 100 szál mérésének az eredményei.

12. táblázat: A prekursor oldatok viszkozitása 1/s nyírósebességnél. A mérések rotációs viszkoziméterrel történtek 25 °C hőmérsékleten termosztálva. A használt kúp alakú feltét dőlésszöge 1°, átmérője $d = 25$ mm. Az átlagok és szórások három párhuzamos mérés eredményei.

Prekursor oldat	Viszkozitás	
	[Pas]	$\pm$
20_PVP_50	2,567	0,073
20_PVP_50_R	2,653	0,040
25_PVP_0	0,974	0,047
25_PVP_0_R	0,922	0,044
25_PVP_25	6,613	0,611
25_PVP_25_R	6,800	0,057
25_PVP_50	14,333	0,967
25_PVP_50_R	12,933	0,411
25_PVP_75	16,733	1,845
25_PVP_75_R	14,467	0,850
25_PVP_100	2,897	0,115
25_PVP_100_R	2,793	0,090
30_PVP_50	59,700	1,143
30_PVP_50_R	64,033	1,190

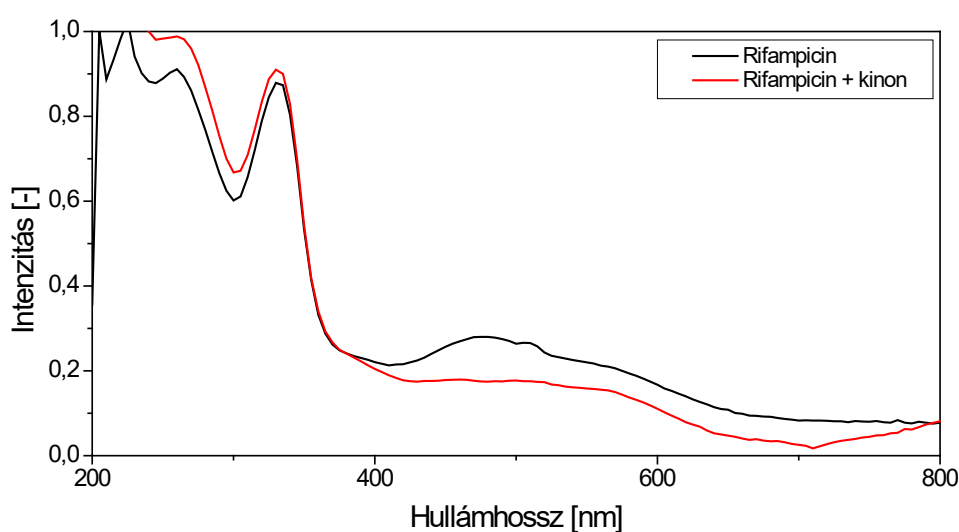
4.6. Hatóanyag-kioldódás vizsgálatok

4.6.1. A rifampicin stabilitása

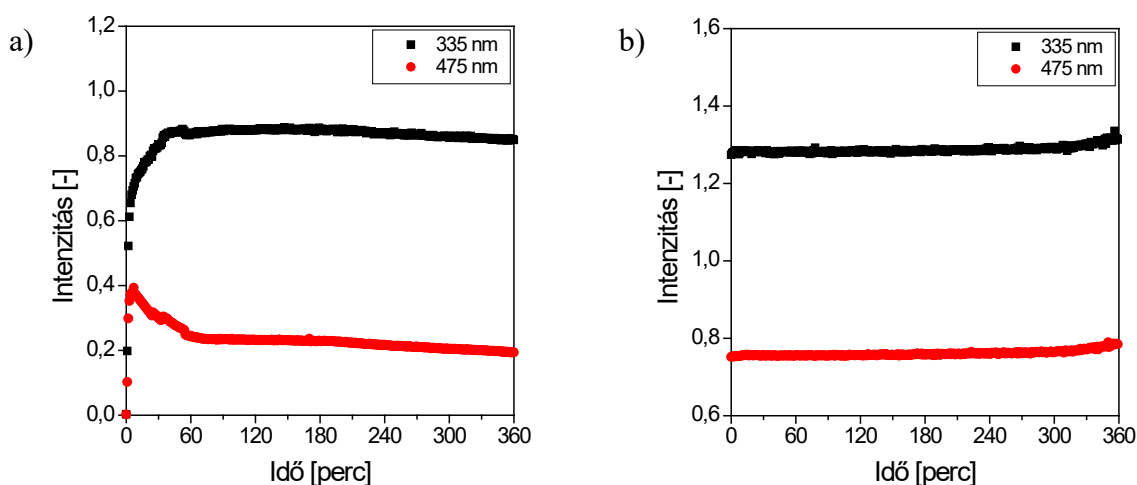
A rifampicin a közegtől függő bomlást szenvedhet (9. ábra). Munkám során rifampicint DMF (szálfépzéshez) oldószeres és PBS puffer (hatóanyag-kioldódás vizsgálat) vizes közegben használok. A 24. ábra a rifampicin és a bomlástermékének (kinon-forma) spektrumát mutatja. A rifampicin két jellemző csúccsal (335 nm és 475 nm), a kinon forma egy jellemző csúccsal (335 nm) rendelkezik a mért tartományban. A rifampicin a mérés ideje alatt is bomlik, ami a 475 nm hullámhosszon mérhető csúcs ellaposodásából látható. Mivel a 335 nm hullámhosszon mérhető csúcs élesebb és a mérés során nem változik az intenzitása a hatóanyag bomlásának hatására, a további értékelések során ezt veszem figyelembe.³ Látható, hogy a

³ A kinon-forma UV-Vis elnyelése közel azonos a rifampicin elnyelésével, így az összes kioldódott hatóanyag mennyiségét a még jelenlévő rifampicin és a bomlástermék (kinon-forma) együttesen adja.

335 nm hullámhosszon mért jel időben állandó, ezért hatóanyag kioldódás vizsgálatára felhasználható, annak ellenére, hogy ehhez a bomlástermék is hozzájárul. A 25. a) ábra a rifampicin bomlásának időfüggését mutatja. A görbék első 60 perces szakasza a szilárd rifampicin oldásából ered. Ezt követi a rifampicin bomlása. Mivel 335 nm hullámhosszon a jel időben állandónak tekinthető, a fekete görbén megfigyelhető az oldás ideje, míg a piros görbe a bomlást szemlélteti. Amennyiben a rifampicin mennyiségét 60 percnél tekintjük maximálisnak a 475 nm hullámhosszon felvett görbe alapján 5 óra alatt a rifampicin 20 % mennyiségben bomlik. 3 óra elteltével ez mindössze 10 %. A rifampicin a későbbi mérések ideje alatt (3 óra) viszonylag stabilnak tekinthető.

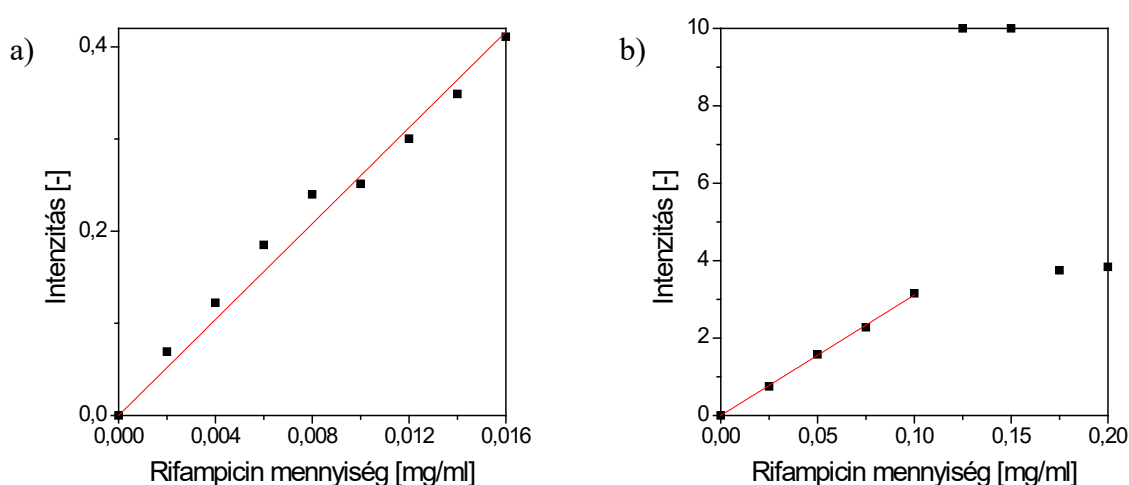


24. ábra: A rifampicin spektruma 200 és 800 nm között 35 °C hőmérsékleten, pH 7,4 értékű PBS pufferben. Hat órás stabilitásvizsgálat után a piros spektrumot kaptam, ami a rifampicin és a belőle származó kinon közös spektruma.



25. ábra: A rifampicin bomlásának időfüggése. a) szilárd rifampicin oldása és stabilitása 35 °C hőmérsékleten termosztált 25 ml pH 7,4 PBS oldatban és b) a rifampicin stabilitása 10 ml dimetil-formamidban, szobahőmérsékleten.

Megvizsgáltam a rifampicin stabilitását az elektrosztatikus szálképzés oldószerében (DMF) is. A rifampicin jól oldódik dimetil-formamidban, így a mérés oldott anyagból történt, szobahőmérsékleten. A kapott mérési adatokat a 25. b) ábra szemlélteti (jobb). Jól látható, hogy a hatórás mérés során a jel nem gyengül se 335, se 475 nm hullámhosszon. Ebből arra következtetek, hogy a rifampicin vízmentes közegben stabil és hosszabb ideig is tárolható. A két oldószerben felvettem a rifampicin kalibrációs görbéit is a későbbi mérések kiértékelésének érdekében. A kívánt koncentráció tartományban mindkét kalibrációra egyenes illeszthető. Ezeket a 26. ábra mutatja. A DMF oldószerben a kalibrációt a kívánnál szélesebb tartományban próbáltam felvenni, így csak a lineáris tartományra végeztem el az illesztést.



26. ábra: Kalibrációs görbék a) 25 ml pH 7,4 PBS pufferben 35 °C hőmérsékleten és b) 10 ml DMF oldószerben szobahőmérsékleten.

Az egyenesek meredekségéből számított extinkciós koefficiensek értéke itt látható:

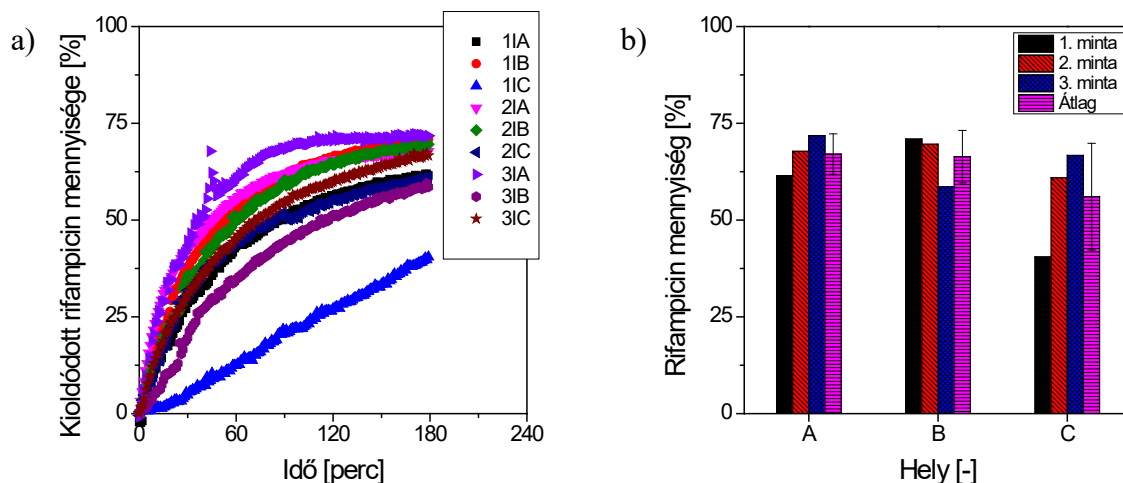
$$\varepsilon^{PBS} = 26,02 \frac{1}{\frac{mg}{ml} cm} = 21413 \frac{1}{Mcm}$$

$$\varepsilon^{DMF} = 31,14 \frac{1}{\frac{mg}{ml} cm} = 25626 \frac{1}{Mcm}$$

4.6.2. A szálas termék homogenitásának vizsgálata

Először a szálas mátrix hatóanyag-kioldódását vizsgáltam. A 27. ábra a hatóanyag-kioldódás görbéket (bal) és a mérés végéig teljesen kioldódott rifampicin mennyiségét (jobb) mutatja. Látható, hogy az 1. I./C minta kivételével a kioldódásgörbék alakja hasonló. Annak érdekében, hogy statisztikailag is vizsgálni tudjam a kioldódásprofilok különbségét, a görbékre exponenciális görbét illesztettem (Box Lucas1 exponenciális görbe (6)), és meghatároztam

annak a b paraméterét, ami a Noye-Whintey egyenlet (5) hatóanyag-kioldódási paramétere. Ezt követően a görbéket linearizáltam, és ezek kezdeti lineáris szakaszára egyenest illesztettem, aminek a meredekségét hasonlítottam össze az előző b paraméterrel. Az összevetést kétfaktoros ANOVA vizsgálattal tettem meg. A kapott b paraméter és a linearizált formára illesztett egyenes meredekségeit a 13. táblázat foglalja össze.



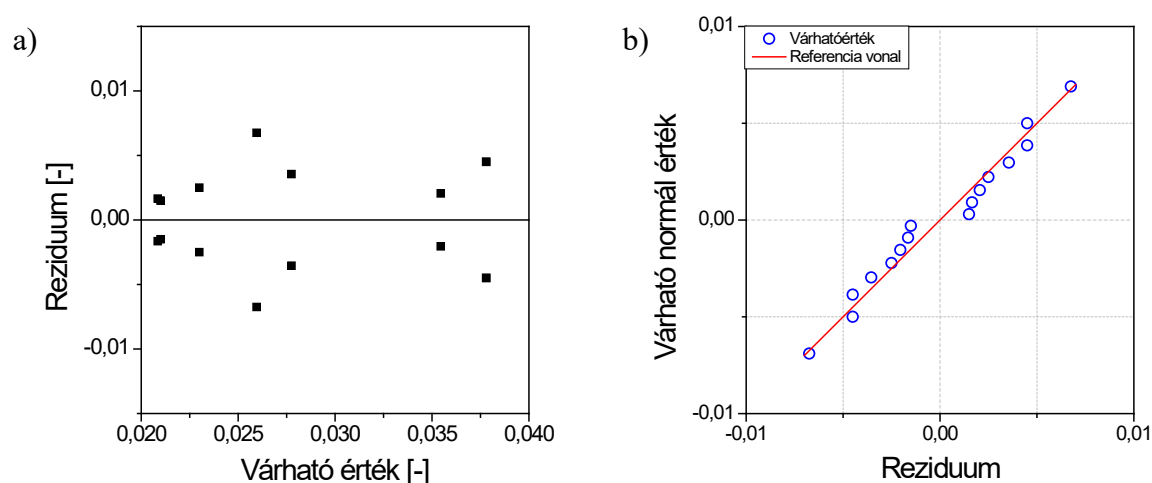
27. ábra: A szálás termék hatóanyag-kioldódásának eredményei. A mérések 35 °C hőmérsékleten termosztálva történtek 25 ml pH 7,4 PBS puffer oldatban. a) a hatóanyag-kioldódás görbék, b) az összes kioldott hatóanyag mennyisége látható.

13. táblázat: A kioldódásgörbék értékeléséhez illesztett exponenciális (6) b értéke és a linearizált formák meredekségei minta és hely szerint.

Minta	Hely	Exponenciális b paramétere	Linearizált forma meredeksége
		[%/perc]	
1	A	0,0327	0,0192
	B	0,0242	0,0313
2	A	0,0334	0,0375
	B	0,0205	0,0255
	C	0,0225	0,0195
3	A	0,0333	0,0423
	B	0,0122	0,0139
	C	0,0192	0,0225

A két faktoros ANOVA vizsgálathoz első faktornak a mintát, másodikkal pedig az azon belüli helyet használtam. A két külön módszerrel meghatározott meredekséget vettem ismételt

mérésnek. A statisztikai próbát $\alpha = 0,05$ szignifikancia szinten végeztem el. Ennek eredménye, hogy egyik faktornak sincsen szignifikáns hatása ($p_{\text{minta}} = 0,1542$, $p_{\text{hely}} = 0,3093$, $p_{\text{kölcsönhatás}} = 0,2113$). Ez azt jelenti, hogy a mintavétel helyétől független a hatóanyag-kioldódás profilja, tehát több szálas mátrix bármelyik pontjából mintát véve, a hatóanyag kioldódás profilja azonos. Ennek ellenére, nem lehetünk biztosak abban, hogy a kioldódásgörbék nem térnek el egymástól. A kis mintaelemszám miatt ugyanis a másodfajú hiba valószínűsége nagy. A próba ereje nem ér el kívánt értéket ($\beta_{\text{minta}} = 0,6575$, $\beta_{\text{hely}} = 0,7901$, $\beta_{\text{kölcsönhatás}} = 0,1782$). A statisztikai próba feltételei teljesültek, amit grafikusan ellenőriztem (28. ábra) reziduuum ábra és Q-Q plot készítésével.

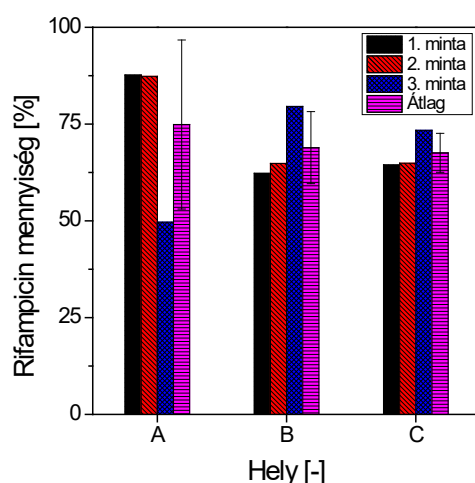


28. ábra: A hatóanyag-kioldódásgörbékre illesztett görbék paramétereinek véletlen hibáinak a) reziduuumai és b) Q-Q plot ábrázolása.

Ezt követően azt vizsgáltam, hogy az egyes mintákból a rifampicin névlegese mennyiségéhez képest mennyi hatóanyag nyerhető vissza. Ehhez a szálas mátrixokat DMF-ben oldottam. A mérési eredményeket a 14. táblázat foglalja össze. Látható, hogy a mért rifampicin mennyiségek minden esetben kisebbek a minták névleges rifampicin mennyiségénél. Ennek oka lehet a hatóanyag bomlása a szálképzés és tárolás során. Az is látható, hogy a szálképzett minták között, és azokon belül helyileg is vannak eltérések a minta rifampicin tartalmát tekintve. Amíg az 1. és 2. minták esetén a rifampicin koncentráció a minták szélein a legnagyobb, addig a 3. minta ennek az ellentéte. A harmadik minta esetén a rifampicin koncentráció a minta közepén nagyobb, mint a szélén. A 29. ábra azt mutatja, hogyan függ a minták rifampicin tartalma a helytől. Látható, hogy átlagosan ugyanannyi hatóanyag van az adott helyeken, azonban a mért értékek szórása jelentősen csökken a minta közepe felé haladva.

14. táblázat: A három 25' PVP360 50 R²⁰ minta egyes részeinek hatóanyag-tartalma

Minta	Minta részlet	Mért intenzitás	Bemért minta	Rifampicin mennyiség		
				[mg/ml]	[mg/1 g minta]	[%]
1	II/A	0,0655	1,2	0,0021	17,53	87,65
	II/B	0,0543	1,4	0,0017	12,46	62,30
	II/C	0,0522	1,3	0,0017	12,89	64,45
2	II/A	0,0544	1,0	0,0017	17,47	87,35
	II/B	0,0525	1,3	0,0017	12,97	64,85
	II/C	0,0566	1,4	0,0018	12,98	64,90
3	II/A	0,0495	1,6	0,0016	9,93	49,65
	II/B	0,0545	1,1	0,0018	15,91	79,55
	II/C	0,0777	1,7	0,0025	14,68	73,40

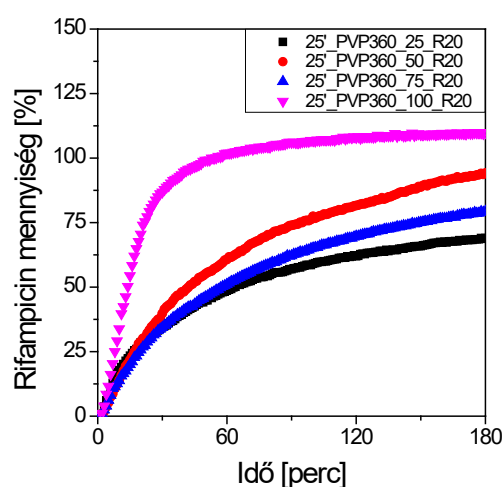


29. ábra: A minták rifampicin tartalma a hely függvényében a névleges mennyiséghez képest.

4.6.3. Szálas termékek hatóanyag-kioldódás profilja

A mérések során a szálas mátrix polimer összetételét változtattam. A feltételezés, hogy különböző összetételek esetén a polimerek oldhatóság béli különbsége miatt a hatóanyag-kioldódás profilja változik. A mért kioldódás profilokat a 30. ábra szemlélteti. A mérés ideje alatt a csupán poliszukcinimidet tartalmazó mátrixból (25' _PVP360_0_R²⁰) a rifampicin nem oldódott ki. Látható, hogy a kioldódott hatóanyag mennyisége változik az összetétellel. A mérés ideje alatt csak a kizárólag poli(vinil-pirrolidont) tartalmazó mátrixból (25' _PVP360_100_R²⁰) oldódott ki a teljes hatóanyag mennyiség. A az adatpontokra illesztett exponenciális görbék alapján meghatározható a várható maximálisan kioldódó hatóanyag mennyisége és a kezdeti

szakaszra jellemző b paraméter. Ezeket a 15. táblázatban összesítem. Látható, hogy a minta bemérésének és a mérésnek a pontatlansága nem pontos eredményekhez vezet. A 25'_PVP360_100_R²⁰ minták esetén a névleges 20 mg mintával számolt várt véglegesen kioldódott rifampicin mennyiségnél többet kaptunk. Ez annak az eredménye, hogy ezeknél a mintáknál a bemért tömeg meghaladja a névlegest. Az analitikai mérleg mérési pontosságából adódóan azonban nem kapunk pontosabb eredményt, ha minden mintának a pontos tömegével számolunk. Ennek ellenére, jól látható, hogy a kioldódott hatóanyag mennyisége függ a polimer összetételtől.

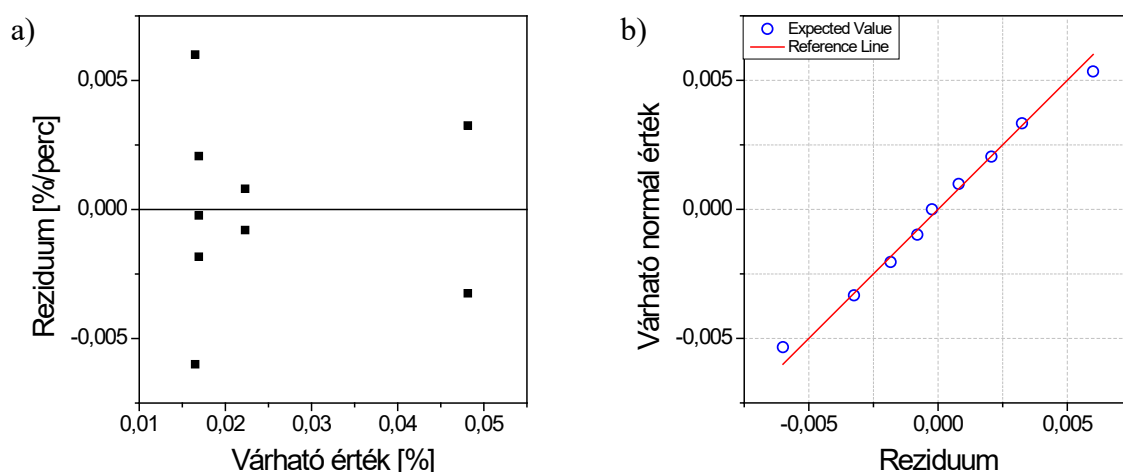


30. ábra: Poliszukcinimid és poli(vinil-pirrolidon) tartalmú szálak mátrixok hatóanyag-kioldódás profiljai. A mátrixok 20 mg/l g polimer koncentrációjúak rifampicinre nézve. A mérések 25 ml pH 7,4 PBS pufferben történtek 35 °C hőmérsékleten termosztálva történtek 20 mg szálak termékből. Az átlagolt görbék három párhuzamos mérés eredményei, a kiugró adatok elhagyásával.

15. táblázat: Poliszukcinimid és poli(vinil-pirrolidon) tartalmú szálak mátrixok hatóanyag kioldódás profiljait jellemző exponenciális (6) illesztés paraméterei. (a – a végtelen idő múlva kioldódott rifampicin mennyiség, b – a görbe kezdeti szakaszának meredeksége) A mátrixok 20 mg/l g polimer koncentrációjúak rifampicinre nézve. A mérések 25 ml pH 7,4 PBS pufferben történtek 35 °C hőmérsékleten termosztálva történtek 20 mg szálak termékből.

Minta	Exponenciális illesztés együtthatói	
	a	b
	[%]	[%/perc]
25'_PVP360_25_R ²⁰	68	0,0223
25'_PVP360_50_R ²⁰	96	0,0166
25'_PVP360_75_R ²⁰	81	0,0170
25'_PVP360_100_R ²⁰	109	0,0480

A hatóanyag-kioldódás kezdeti szakaszára jellemző b paramétereket (illesztett exponenciális (6)) egyfaktoros ANOVA vizsgálattal hasonlítottam össze. A statisztikai próbák $\alpha = 0,05$ szignifikancia szinten történtek. A vártak megfelelően, szignifikáns eltérés mutatható ki ($p = 0,0023$). Ez alapján az összetételtől függ a hatóanyag-kioldódás profilja. A 30. ábra alapján a 25'_PVP360_100_R²⁰ minta hatóanyag-leadásának a sebessége az eltérő, ezért ezt Post-Hoc vizsgálattal (Tukey teszt, $\alpha = 0,05$) hasonlítottam össze a többi mintával. Minden esetben szignifikáns eltérés mutatható ki. A statisztikai próba ereje megfelelő ($\beta = 0,0030$), így az eredmények megbízhatónak tekinthetők. Ez alapján kiugró értékek nélküli három párhuzamos méréssel a hatóanyag kioldódás profilja becsülhető. A statisztikai próba feltételei teljesülnek, amiről grafikus úton győződtem meg (31. ábra). A reziduum ábra alapján a homoszkedaszticitás feltétele sérül, ez azonban a kis minta elemszám miatt lehetséges. A statisztikai próbát ennek ellenére elfogadhatjuk.



31. ábra: A hatóanyag-kioldódásgörbékre illesztett görbék paramétereinek véletlen hibáinak a) reziduumai és b) Q-Q plot ábrázolása.

Amennyiben névleges kioldódott rifampicin mennyiség helyett annak koncentrációját használjuk fel, és minden polimer összetételnél az abból maximálisan kioldódott mennyiséget (c_∞) vesszük 100 % értéknek, akkor meghatározható az a t időpont, amikor a kioldódott rifampicin mennyiség (c_t) éppen 90 %. Ehhez a modellből becsült a paramétert használom, hiszen a minták többségénél nem értük el a görbe telítési szakaszát. Ennek az időpontnak a meghatározása minden gyógyszerkészítmény dozírozásának megtervezésénél fontos. Ezeket az időket a 16. táblázat foglalja össze. Látható, hogy a kizárólag poli(vinil-pirrolidont) tartalmazó szálak (25'_PVP360_100_R²⁰) sokkal gyorsabban adnak le több hatóanyagot.

16. táblázat: Az egyes mátrixokból összesen kioldódott rifampicin mennyisége és az ehhez viszonyított 90 % értékű kioldódás ideje. A mátrixok 20 mg/1 g polimer koncentrációjúak rifampicinre nézve. A mérések 25 ml pH 7,4 PBS pufferben történtek 35 °C hőmérsékleten termosztálva történtek 20 mg szálak termékéből. A meghatározáshoz a (6) egyenlet illesztését használtam.

Minta	C_{∞}	$t_{90\%}$
	[mg/ml]	[perc]
25'_PVP360_25_R ²⁰	0,0109	103
25'_PVP360_50_R ²⁰	0,0156	138
25'_PVP360_75_R ²⁰	0,0131	135
25'_PVP360_100_R ²⁰	0,0175	48

5. Összefoglalás

Munkám során előállítottam és jellemeztem olyan biokompatibilis polimerekből álló szálak mátrixokat, melyeket gyógyszerhatóanyag-leadó rendszerekként használva képesek lehetünk meghatározott kinetikájú hatóanyag-leadást elérni és melyekkel stabilizálhatunk hidrolitikusan instabil molekulákat.

Előállítottam poliszukcinimidet (PSI), aminek kémiai szerkezetét ^1H NMR spektroszkópia segítségével igazoltam, és molekulatömegét viszkozimetriás úton határoztam meg. Megvizsgáltam a poliszukcinimid szálképezhetőségét és a nagy molekulatömegű poli(vinil-pirrolidon) (PVP) erre gyakorolt hatását. Előállítottam poliszukcinimidből és poli(vinil-pirrolidonból) álló szálak mátrixokat, melyek morfológiáját pásztázó elektronmikroszkópiával (SEM) jellemeztem, hatóanyag-kioldódás profiljukat pedig UV-Vis spektrofotometriával mértem. A hatóanyag-kioldódás mérésénél felmerülő problémák kiküszöbölésére saját mérési elrendezést dolgoztam ki, amellyel fizikai degradáción áteső mátrixok hatóanyag-leadása is megbízhatóan mérhető. A prekursor oldatok viszkozitását rotációs viszkoziméterrel mértem, és vizsgáltam annak hatását az előállított szálak minőségére. Megvizsgáltam a hatóanyag-leadó rendszerek hatóanyag eloszlásának homogenitását, ami nagyban meghatározza az eredmények megbízhatóságát és a készítmény későbbi alkalmazhatóságát. Az eredményeket statisztikai próbákkal értékeltem, amivel objektív következtetéseket tudtam levonni.

A szálképzés vizsgálata során kapott eredmények bebizonyították, hogy a kis molekulatömege miatt nehezen szálképezhető PSI szálképezhetősége javítható kis mennyiségű, nagy molekulatömegű PVP hozzáadásával. A szálak mátrix homogenitásának vizsgálata során kiderült, hogy külön előállított (azonos összetételű) mátrixok esetén a hatóanyag-kioldódás független a mintavételezés helyétől. A különböző polimerarányú szálak mátrix esetén pedig bebizonyosodott, hogy a hatóanyag-kioldódás profilja függ a polimer összetételtől. A poliszukcinimidet tartalmazó mátrixokból a hatóanyag lassabban oldódik ki, mint a csupán poli(vinil-pirrolidon) tartalmúakból.

Irodalomjegyzék

1. Singh Dhaliwal J. Natural Fibers: Applications. *Generation, Development and Modifications of Natural Fibers*. IntechOpen, 2020.
2. Lou L, Osemwegie O, Ramkumar SS. Functional Nanofibers and Their Applications. *Ind Eng Chem Res* 2020;**59**:5439–55.
3. GUPTA B. Textile fiber morphology, structure and properties in relation to friction. *Friction in Textile Materials*. Elsevier, 2008, 3–36.
4. Bhat G, Kandagor V. Synthetic polymer fibers and their processing requirements. *Advances in Filament Yarn Spinning of Textiles and Polymers*. Elsevier, 2014, 3–30.
5. Deopura BL, Padaki NV. Synthetic Textile Fibres. *Textiles and Fashion*. Elsevier, 2015, 97–114.
6. Hagewood J. Technologies for the manufacture of synthetic polymer fibers. *Advances in Filament Yarn Spinning of Textiles and Polymers*. Elsevier, 2014, 48–71.
7. Rawal A, Mukhopadhyay S. Melt spinning of synthetic polymeric filaments. *Advances in Filament Yarn Spinning of Textiles and Polymers*. Elsevier, 2014, 75–99.
8. Singh MK, Singh A. Solution spinning: Dry spinning. *Characterization of Polymers and Fibres*. Elsevier, 2022, 87–111.
9. Babar AA, Iqbal N, Wang X *et al*. Introduction and Historical Overview. *Electrospinning: Nanofabrication and Applications*. Elsevier, 2019, 3–20.
10. Reneker DH, Yarin AL. Electrospinning jets and polymer nanofibers. *Polymer (Guildf)* 2008;**49**:2387–425.
11. Khajavi R, Abbasipour M. Controlling nanofiber morphology by the electrospinning process. *Electrospun Nanofibers*. Elsevier, 2017, 109–23.
12. Robb B, Lennox B. The electrospinning process, conditions and control. *Electrospinning for Tissue Regeneration*. Elsevier, 2011, 51–66.
13. Yan G, Niu H, Lin T. Needle-less Electrospinning. *Electrospinning: Nanofabrication and Applications*. Elsevier, 2019, 219–47.
14. Jahan I, Wang X. Evolvment of spinneret in electrospinning toward large-scale production of nanofibers. *Electrospun Polymers and Composites*. Elsevier, 2021, 765–88.

15. Hekmati AH, Rashidi A, Ghazisaeidi R *et al.* Effect of needle length, electrospinning distance, and solution concentration on morphological properties of polyamide-6 electrospun nanowebs: <http://dx.doi.org/10.1177/0040517512471746> 2013;**83**:1452–66.
16. He J, Zhou Y. Multineedle Electrospinning. *Electrospinning: Nanofabrication and Applications*. Elsevier, 2019, 201–18.
17. Qin X. Coaxial electrospinning of nanofibers. *Electrospun Nanofibers*. Elsevier, 2017, 41–71.
18. Byrne E. Electrospinning and electrospraying instrumentation. *Biomedical Applications of Electrospinning and Electrospraying*. Elsevier, 2021, 397–421.
19. Ramakrishna S, Fujihara K, Teo W-E *et al.* Electrospun nanofibers: solving global issues. *Materials Today* 2006;**9**:40–50.
20. Agarwal S, Wendorff JH, Greiner A. Progress in the Field of Electrospinning for Tissue Engineering Applications. *Advanced Materials* 2009;**21**:3343–51.
21. Mohammadzadehmoghadam S, Dong Y, Barbhuiya S *et al.* Electrospinning: Current Status and Future Trends. *Nano-Size Polymers*. Cham: Springer International Publishing, 2016, 89–154.
22. Pérez-Nava A, Reyes-Mercado E, González-Campos JB. Production of chitosan nanofibers using the HFIP/acetic acid mixture as electrospinning solvent. *Chemical Engineering and Processing - Process Intensification* 2022;**173**:108849.
23. le Corre-Bordes D, Hofman K, Hall B. Guide to electrospinning denatured whole chain collagen from hoki fish using benign solvents. *Int J Biol Macromol* 2018;**112**:1289–99.
24. Rezaee O, Mahmoudi Chenari H, Ghodsi FE *et al.* Preparation of PVA nanofibers containing tungsten oxide nanoparticle by electrospinning and consideration of their structural properties and photocatalytic activity. *J Alloys Compd* 2017;**690**:864–72.
25. Wang L, Gao Y, Xiong J *et al.* Biodegradable and high-performance multiscale structured nanofiber membrane as mask filter media via poly(lactic acid) electrospinning. *J Colloid Interface Sci* 2022;**606**:961–70.
26. Reksamunandar RP, Edikresnha D, Munir MM *et al.* Encapsulation of β -carotene in poly(vinylpyrrolidone) (PVP) by Electrospinning Technique. *Procedia Eng* 2017;**170**:19–23.

27. Zhang S, Shim WS, Kim J. Design of ultra-fine nonwovens via electrospinning of Nylon 6: Spinning parameters and filtration efficiency. *Mater Des* 2009;**30**:3659–66.
28. Ewaldz E, Brettmann B. Molecular Interactions in Electrospinning: From Polymer Mixtures to Supramolecular Assemblies. *ACS Appl Polym Mater* 2019;**1**:298–308.
29. Buruaga L, Muñoz ME, Irusta L *et al.* Role of specific interactions on fiber formation in the electrospinning of poly(vinyl phenol)/poly(vinyl pyrrolidone) blend solutions. *J Appl Polym Sci* 2009;**114**:2922–8.
30. Xu J, Zhang J, Gao W *et al.* Preparation of chitosan/PLA blend micro/nanofibers by electrospinning. *Mater Lett* 2009;**63**:658–60.
31. Santos C, Silva CJ, Büttel Z *et al.* Preparation and characterization of polysaccharides/PVA blend nanofibrous membranes by electrospinning method. *Carbohydr Polym* 2014;**99**:584–92.
32. Balogh A, Farkas B, Verreck G *et al.* AC and DC electrospinning of hydroxypropylmethylcellulose with polyethylene oxides as secondary polymer for improved drug dissolution. *Int J Pharm* 2016;**505**:159–66.
33. Voniatis C, Balsevicius L, Barczikai D *et al.* Co-electrospun polysuccinimide/poly(vinyl alcohol) composite meshes for tissue engineering. *J Mol Liq* 2020;**306**:112895.
34. Voniatis C, Barczikai D, Gyulai G *et al.* Fabrication and characterisation of electrospun Polycaprolactone/Polysuccinimide composite meshes. *J Mol Liq* 2021;**323**:115094.
35. Zidan G, Ann Greene C, Seyfoddin A. Formulation design in drug delivery. *Engineering Drug Delivery Systems*. Elsevier, 2020, 17–41.
36. Bhatt P, Trehan S, Inamdar N *et al.* Polymers in Drug Delivery: An Update. *Applications of Polymers in Drug Delivery*. Elsevier, 2021, 1–42.
37. Vodak DT, Morgen M. Design and Development of HPMCAS-Based Spray-Dried Dispersions. 2014:303–22.
38. Pandey SP, Shukla T, Dhote VK *et al.* Use of Polymers in Controlled Release of Active Agents. *Basic Fundamentals of Drug Delivery*. Elsevier, 2019, 113–72.
39. Huang Y, Dai W-G. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. *Acta Pharm Sin B* 2014;**4**:18–25.

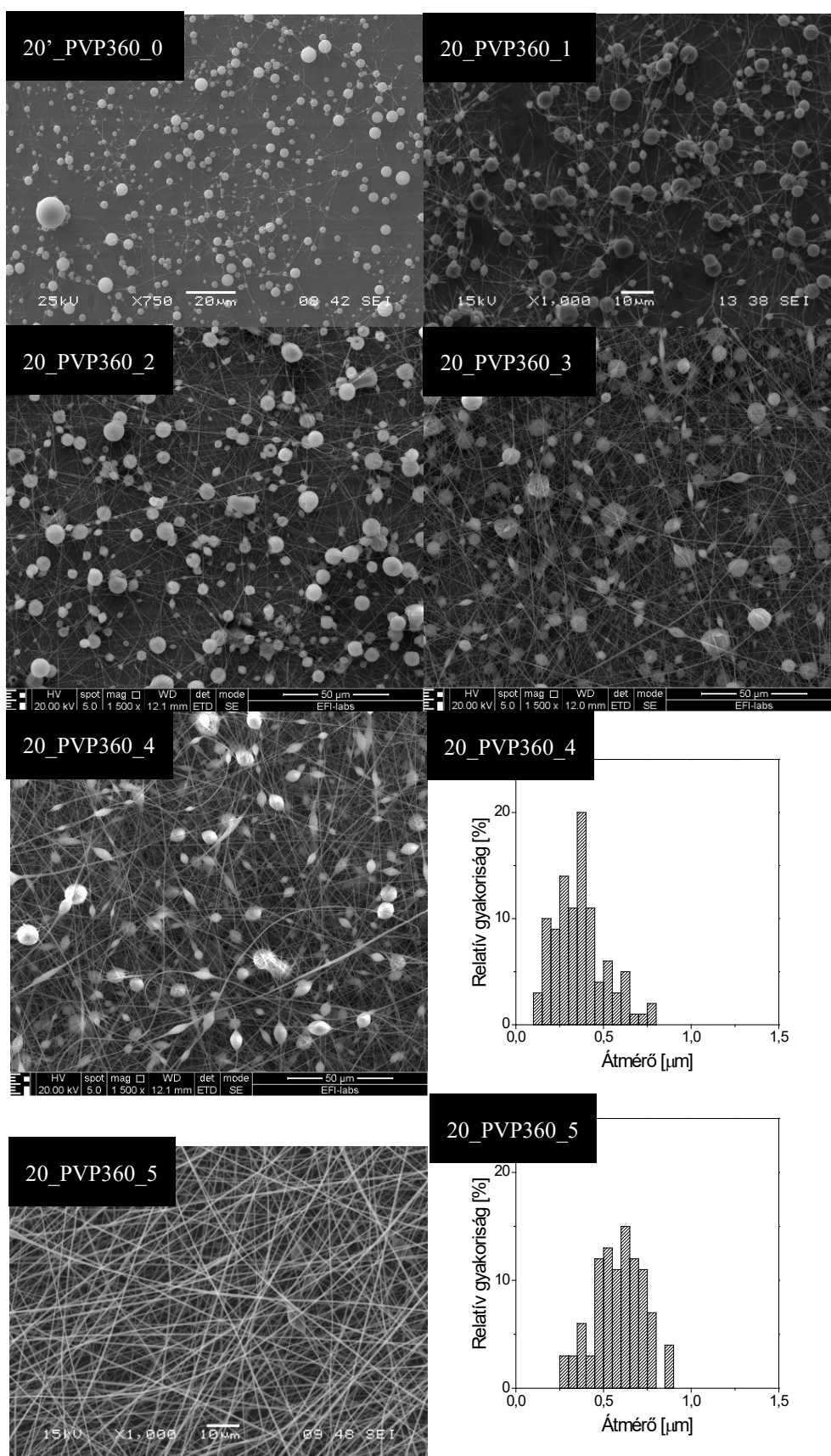
40. Balaji AB, Pakalapati H, Khalid M *et al.* Natural and synthetic biocompatible and biodegradable polymers. *Biodegradable and Biocompatible Polymer Composites*. Elsevier, 2018, 3–32.
41. Wang J, Hao S, Luo T *et al.* Feather keratin hydrogel for wound repair: Preparation, healing effect and biocompatibility evaluation. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2017;**149**:341–50.
42. Bruschi ML, de Souza Ferreira SB, Bassi da Silva J. Mucoadhesive and mucus-penetrating polymers for drug delivery. *Nanotechnology for Oral Drug Delivery*. Elsevier, 2020, 77–141.
43. Chen L, Qiang T, Chen X *et al.* Gelatin from leather waste to tough biodegradable packaging film: One valuable recycling solution for waste gelatin from leather industry. *Waste Management* 2022;**145**:10–9.
44. Kang SW, Kang YS. Silver nanoparticles stabilized by crosslinked poly(vinyl pyrrolidone) and its application for facilitated olefin transport. *J Colloid Interface Sci* 2011;**353**:83–6.
45. Canales DA, Reyes F, Saavedra M *et al.* Electrospun fibers of poly (lactic acid) containing bioactive glass and magnesium oxide nanoparticles for bone tissue regeneration. *Int J Biol Macromol* 2022;**210**:324–36.
46. Bello M, Abdullah F, Rahim Mohd Yusoff A *et al.* Curcumin-loaded electrospun poly(ϵ -caprolactone) nanofibrous membrane: An efficient and biocompatible wound-dressing material. *Mater Lett* 2022;**315**:131910.
47. Chen Z, Liu X, You J *et al.* Biomimetic corneal stroma using electro-compacted collagen. *Acta Biomater* 2020;**113**:360–71.
48. Shahiwala A. Applications of Polymers in Ocular Drug Delivery. *Applications of Polymers in Drug Delivery*. Elsevier, 2021, 355–92.
49. Kels BD, Grzybowski A, Grant-Kels JM. Human ocular anatomy. *Clin Dermatol* 2015;**33**:140–6.
50. Maulvi FA, Shetty KH, Desai DT *et al.* Recent advances in ophthalmic preparations: Ocular barriers, dosage forms and routes of administration. *Int J Pharm* 2021;**608**:121105.
51. Gaudana R, Ananthula HK, Parenky A *et al.* Ocular Drug Delivery. *AAPS J* 2010;**12**:348–60.
52. Pahuja P, Arora S, Pawar P. Ocular drug delivery system: a reference to natural polymers. *Expert Opin Drug Deliv* 2012;**9**:837–61.

53. Baranowski P, Karolewicz B, Gajda M *et al.* Ophthalmic Drug Dosage Forms: Characterisation and Research Methods. *The Scientific World Journal* 2014;**2014**:1–14.
54. Charalabidis A, Sfouni M, Bergström C *et al.* The Biopharmaceutics Classification System (BCS) and the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): Beyond guidelines. *Int J Pharm* 2019;**566**:264–81.
55. Mansour RSH, Deb PK, Tekade RK. Role of Amorphous State in Drug Delivery. *Dosage Form Design Parameters*. Elsevier, 2018, 105–54.
56. Jadav NB, Paradkar A. Solid dispersions. *Nanopharmaceuticals*. Elsevier, 2020, 91–120.
57. Iemtsev A, Zemánková A, Hassouna F *et al.* Ball milling and hot-melt extrusion of indomethacin–l-arginine–vinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer: Solid-state properties and dissolution performance. *Int J Pharm* 2022;**613**:121424.
58. Schönfeld B, Westedt U, Wagner KG. Vacuum drum drying – A novel solvent-evaporation based technology to manufacture amorphous solid dispersions in comparison to spray drying and hot melt extrusion. *Int J Pharm* 2021;**596**:120233.
59. Muqtader Ahmed M, Fatima F, Abul Kalam M *et al.* Development of spray-dried amorphous solid dispersions of tadalafil using glycyrrhizin for enhanced dissolution and aphrodisiac activity in male rats. *Saudi Pharmaceutical Journal* 2020;**28**:1817–26.
60. Nagy ZK, Balogh A, Démuth B *et al.* High speed electrospinning for scaled-up production of amorphous solid dispersion of itraconazole. *Int J Pharm* 2015;**480**:137–42.
61. Nagy ZK, Balogh A, Drávavölgyi G *et al.* Solvent-Free Melt Electrospinning for Preparation of Fast Dissolving Drug Delivery System and Comparison with Solvent-Based Electrospun and Melt Extruded Systems. *J Pharm Sci* 2013;**102**:508–17.
62. Balogh A, Farkas B, Domokos A *et al.* Controlled-release solid dispersions of Eudragit® FS 100 and poorly soluble spironolactone prepared by electrospinning and melt extrusion. *Eur Polym J* 2017;**95**:406–17.
63. Hassouna F, Abo El Dahab M, Fulem M *et al.* Multi-scale analysis of amorphous solid dispersions prepared by freeze drying of ibuprofen loaded acrylic polymer nanoparticles. *J Drug Deliv Sci Technol* 2019;**53**:101182.

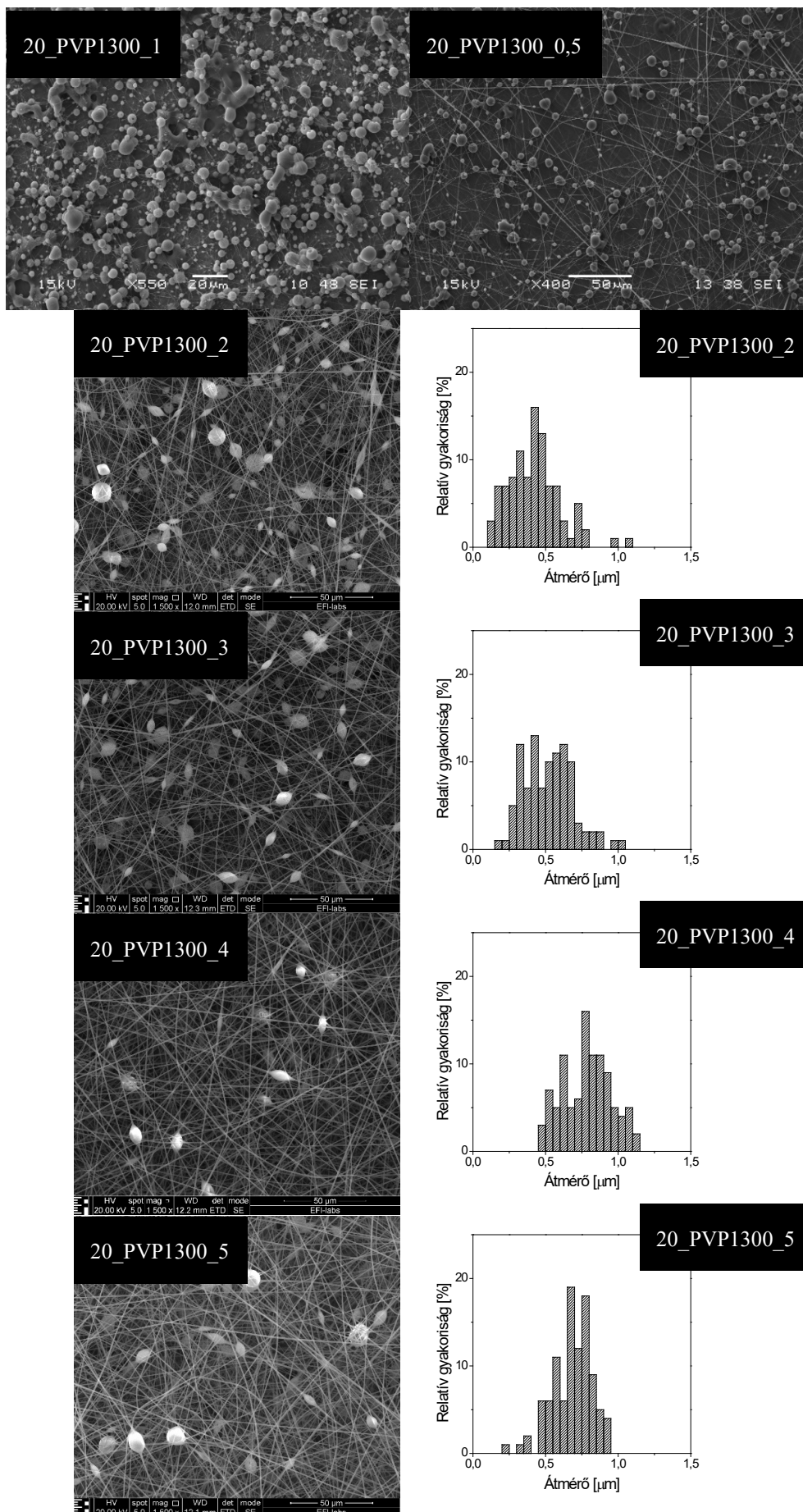
64. Schwartz NG, Hernandez-Romieu AC, Annambhotla P *et al.* Nationwide tuberculosis outbreak in the USA linked to a bone graft product: an outbreak report. *Lancet Infect Dis* 2022, DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00425-X.
65. Swaminathan S, Banu Rekha VV. Drugs used in tuberculosis and leprosy. 2010, 555–69.
66. Sutradhar I, Zaman MH. Evaluation of the effect of temperature on the stability and antimicrobial activity of rifampicin quinone. *J Pharm Biomed Anal* 2021;**197**:113941.
67. Mwila C, Walker RB. Improved Stability of Rifampicin in the Presence of Gastric-Resistant Isoniazid Microspheres in Acidic Media. *Pharmaceutics* 2020;**12**:234.
68. Motiei M, Pleno de Gouveia L, Šopík T *et al.* Nanoparticle-Based Rifampicin Delivery System Development. *Molecules* 2021;**26**:2067.
69. Acocella G. Clinical Pharmacokinetics of Rifampicin. *Clin Pharmacokinet* 1978;**3**:108–27.
70. Henwood* SQ, Liebenberg W, Tiedt LR *et al.* Characterization of the Solubility and Dissolution Properties of Several New Rifampicin Polymorphs, Solvates, and Hydrates. *Drug Dev Ind Pharm* 2001;**27**:1017–30.
71. Gilchrist SE, Lange D, Letchford K *et al.* Fusidic acid and rifampicin co-loaded PLGA nanofibers for the prevention of orthopedic implant associated infections. *Journal of Controlled Release* 2013;**170**:64–73.
72. Li C, Liu Y, Wei M *et al.* A novel core-shell rifampicin/isoniazid electrospun nanofiber membrane for long time drug dissolution. *Engineered Regeneration* 2022;**3**:73–9.
73. Liu C, Kong C, Wu G *et al.* Uniform and amorphous rifampicin microspheres obtained by freezing induced LLPS during lyophilization. *Int J Pharm* 2015;**495**:500–7.
74. Djerafi R, Swanepoel A, Crampon C *et al.* Supercritical antisolvent co-precipitation of rifampicin and ethyl cellulose. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2017;**102**:161–71.
75. Berkenfeld K, McConville JT, Lamprecht A. Inhalable formulations of rifampicin by spray drying of supersaturated aqueous solutions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2020;**153**:14–22.
76. Tomida M, Nakato T, Matsunami S *et al.* Convenient synthesis of high molecular weight poly(succinimide) by acid-catalysed polycondensation of L-aspartic acid. *Polymer (Guildf)* 1997;**38**:4733–6.

77. Jalalvandi E, Shavandi A. Polysuccinimide and its derivatives: Degradable and water soluble polymers (review). *Eur Polym J* 2018;**109**:43–54.
78. Gyarmati B, Vajna B, Némethy Á *et al.* Redox- and pH-Responsive Cysteamine-Modified Poly(aspartic acid) Showing a Reversible Sol-Gel Transition. *Macromol Biosci* 2013;**13**:633–40.
79. Tomida M, Nakato T, Matsunami S *et al.* Convenient synthesis of high molecular weight poly(succinimide) by acid-catalysed polycondensation of L-aspartic acid. *Polymer (Guildf)* 1997;**38**:4733–6.
80. Liu Z, Sun Y, Zhou X *et al.* Synthesis and scale inhibitor performance of polyaspartic acid. *Journal of Environmental Sciences* 2011;**23**:S153–5.
81. Kravicz MH, Balogh DT, Kar M *et al.* Influence of Alkyl Chains of Modified Polysuccinimide-Based Polycationic Polymers on Polyplex Formation and Transfection. *Macromol Biosci* 2019;**19**:1900117.
82. Krisch E, Gyarmati B, Szilágyi A. Preparation of pH-Responsive Poly(aspartic acid) Nanogels in Inverse Emulsion. *Periodica Polytechnica Chemical Engineering* 2017;**61**:19–26.
83. Al-Azhar OM. Viscometric investigations on the intrinsic viscosity of polyvinylpyrrolidone affected by polymer-polymer interactions in solution. *e-Polymers* 2003;**3**, DOI: 10.1515/epoly.2003.3.1.366.
84. Gottlieb HE, Kotlyar V, Nudelman A. NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities. *J Org Chem* 1997;**62**:7512–5.
85. Das P, Jana NR. Dopamine functionalized polymeric nanoparticle for targeted drug delivery. *RSC Adv* 2015;**5**:33586–94.

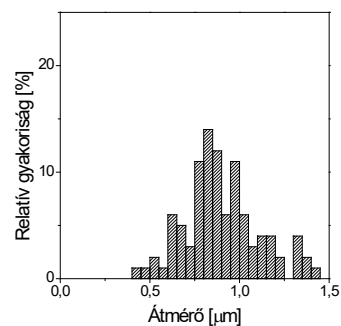
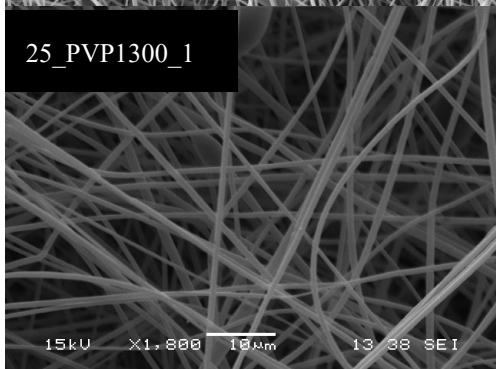
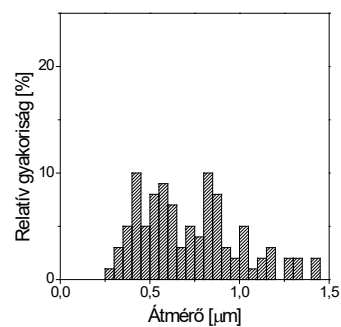
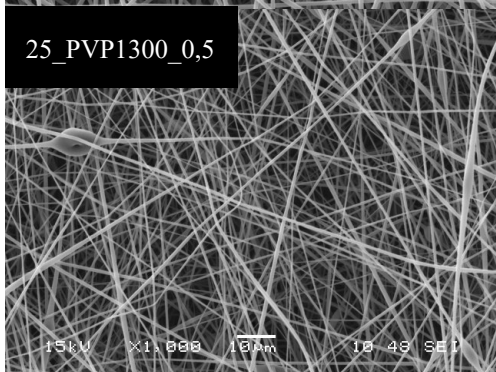
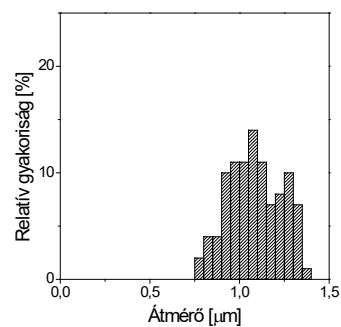
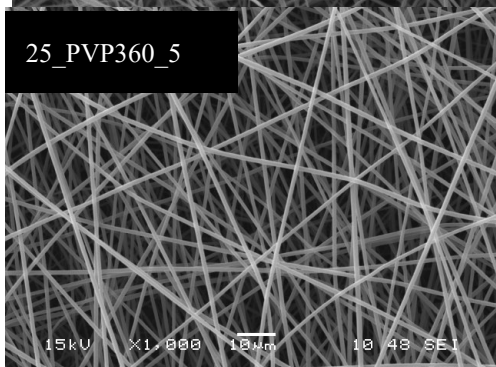
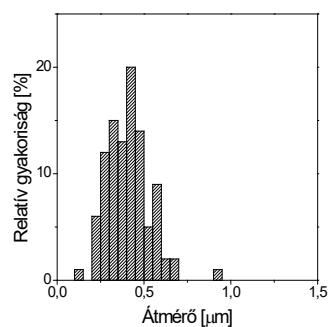
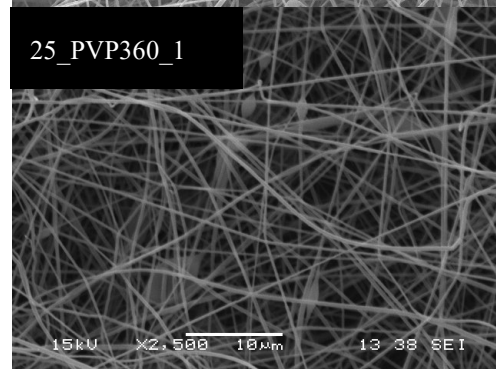
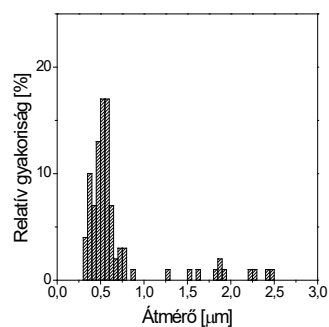
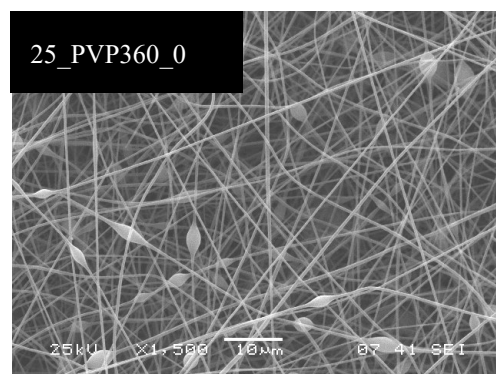
Mellékletek



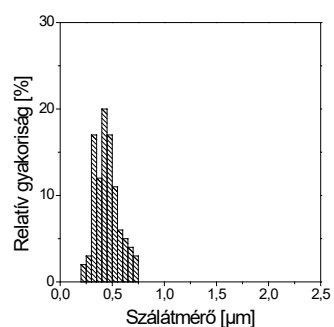
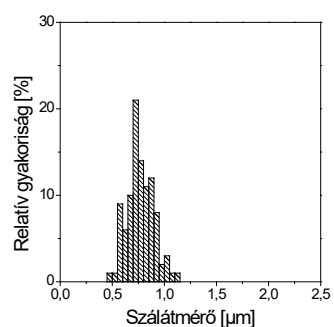
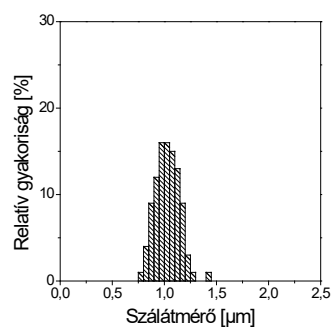
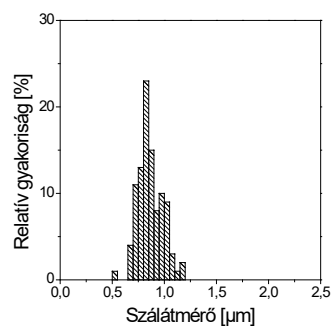
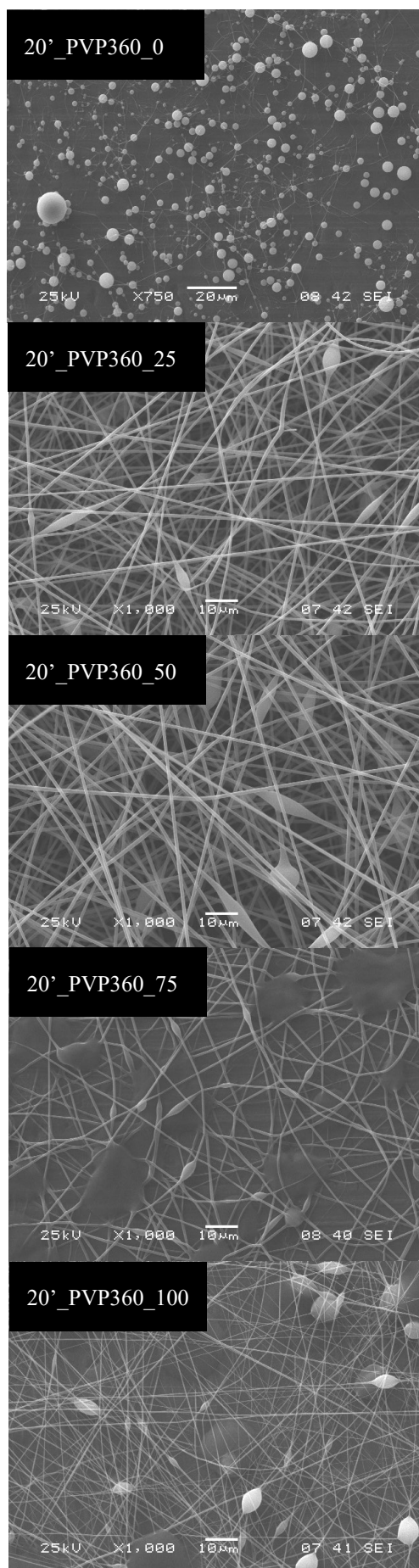
M1. ábra: 20 % PSI és 360kDa PVP tartalmú oldatokból készített szálak SEM felvételei és szálátmérőeloszlás diagramjai



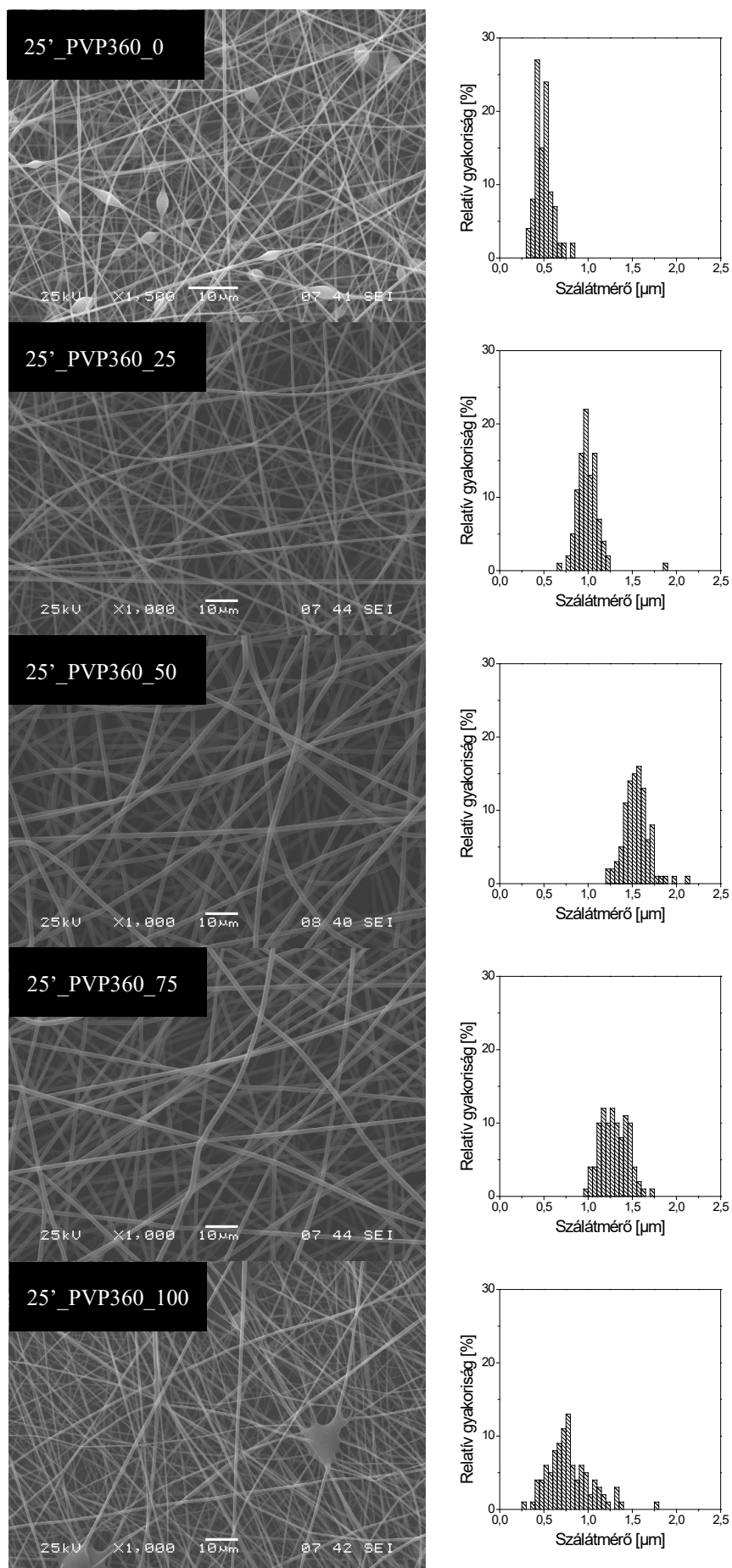
M2. ábra: 20 % PSI és 1300 kDa PVP tartalmú oldatokból készített szálak SEM felvételei és szálátmérőeloszlás diagramjai



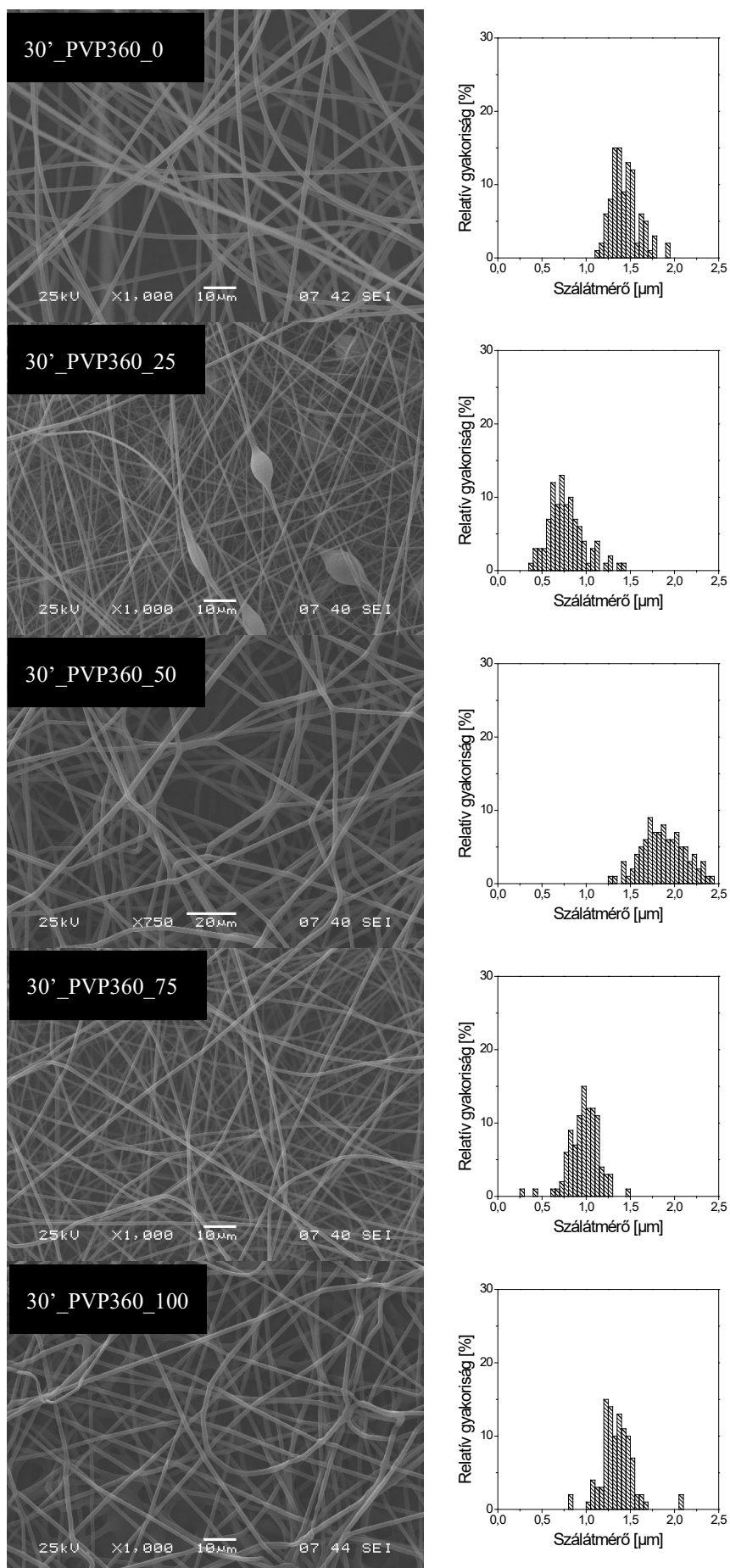
M3. ábra: 25 % PSI tartalmú oldatokból készített szálak SEM felvételei és szálátmérőeloszlás diagramjai.



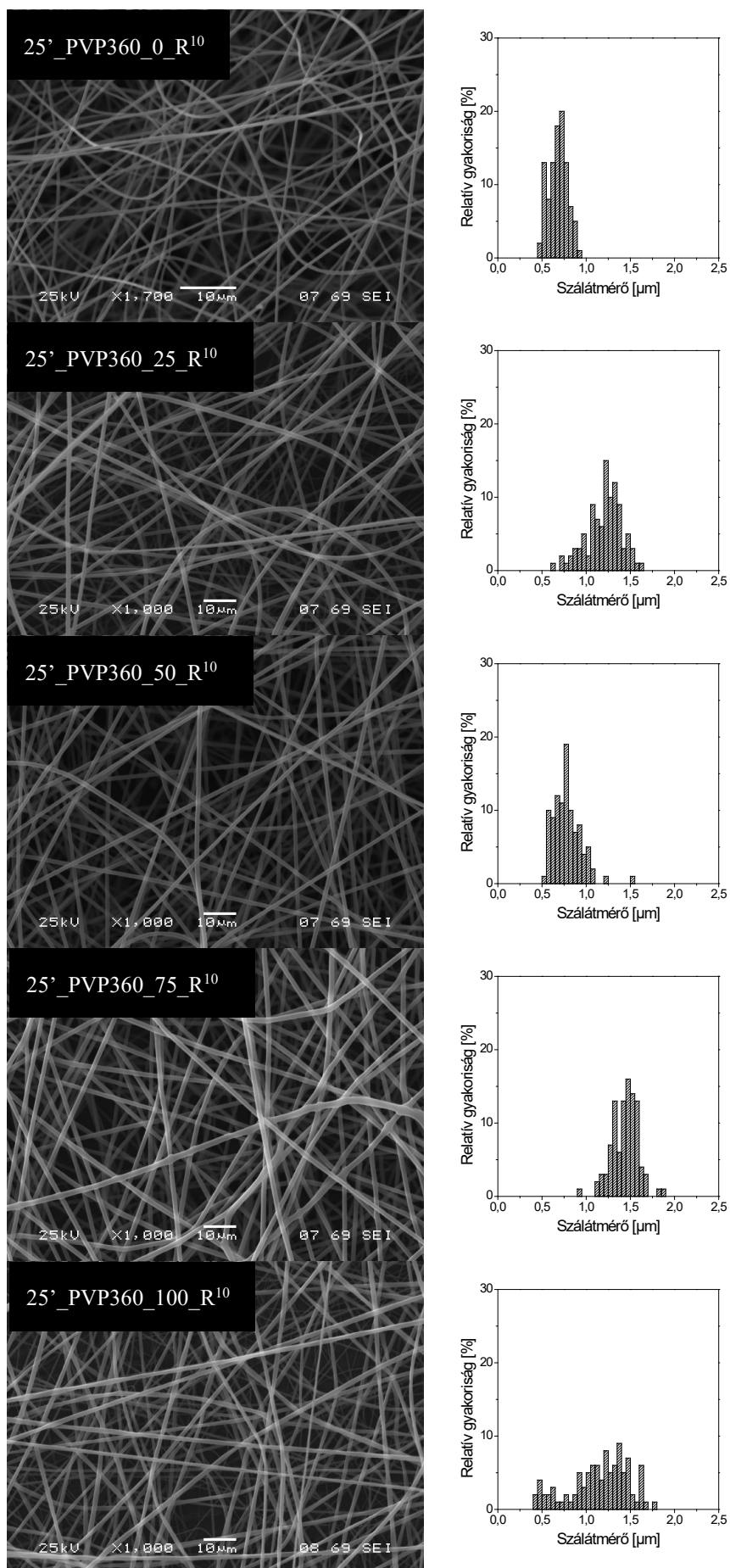
M4. ábra: 20 m/m% koncentrációjú oldatokból készült szálak SEM felvételei és szálátmérőeloszlási diagramjai



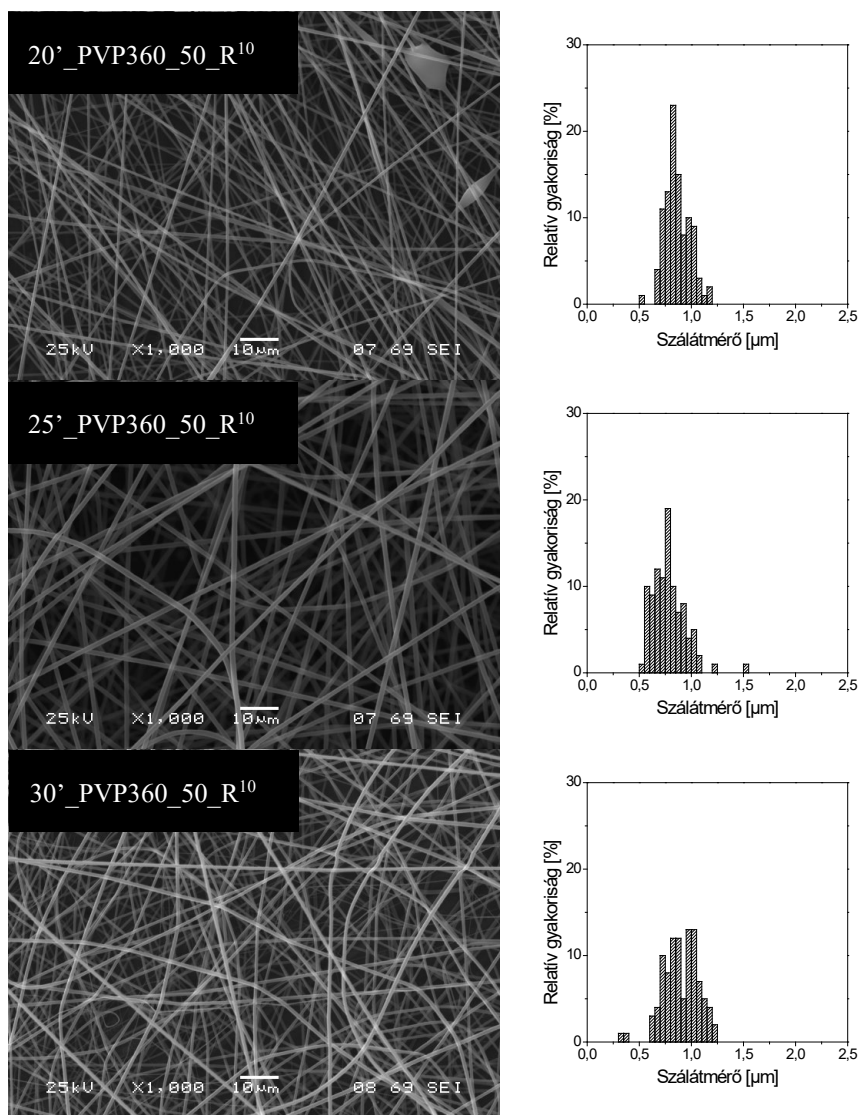
M5. ábra: 25 m/m% koncentrációjú oldatokból készült szálak SEM felvételei és szálátmérőeloszlási diagramjai



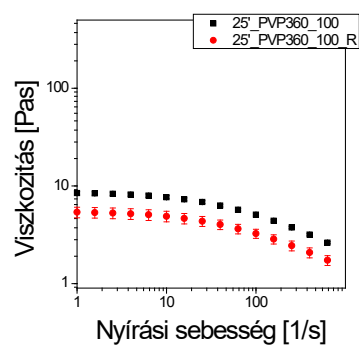
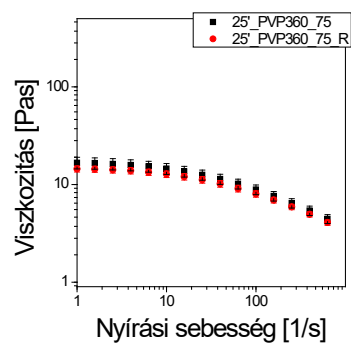
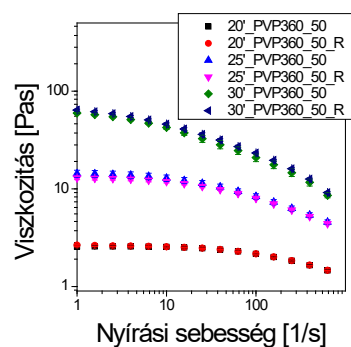
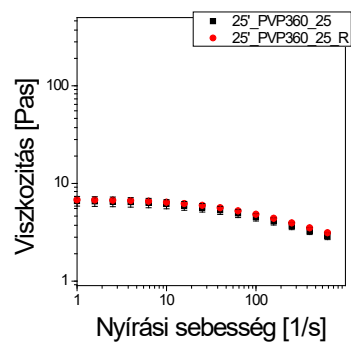
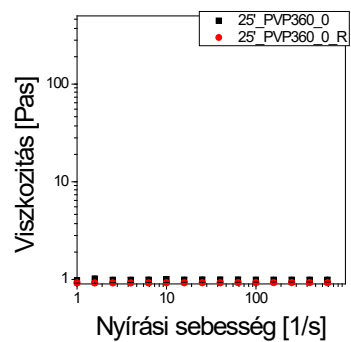
M6. ábra: 30 m/m% koncentrációjú oldatokból készült szálak SEM felvételei és szálátmérőeloszlási diagramjai



M7. ábra: 25 m/m% koncentrációjú oldatokból készült szálak SEM felvételei és szálátmérőeloszlási diagramjai



M8. ábra: 50 % PVP tartalmú oldatokból készült szálak SEM felvételei és szálátmérőeloszlási diagramjai



M9. ábra: Prekurzor oldatok viszkozitásgörbéi. A mérések rotációs viszkoziméterrel történtek 25 °C hőmérsékleten termosztálva.