



ÚJ SZERKEZET, ÚJ LEHETŐSÉGEK A SZÁRAZ PORINHALÁCIÓS RENDSZEREK FEJLESZTÉSÉBEN. "NANO IN MICRO" FORMULÁCIÓK

Party Petra, Benke Edit, Szabóné Révész Piroska, Ambrus Rita

Szegedi Tudományegyetem, Interdiszciplináris Kiválósági Központ,
Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet
6720 Szeged, Eötvös utca 6., e-mail: arita@pharm.u-szeged.hu

Bevezetés

A tüdő, mint alternatív beviteli kapu fiziológiás sajátosságainak köszönhetően számos előnnyel rendelkezik. Nagy felülete és a metabolikus utak elkerülése lehetővé teszi a gyors és kisebb dózissal is megfelelő hatás kiváltását. Ezen tulajdonságokat kihasználva száraz porinhalációs készítmények (DPI, dry powder inhaler) fejlesztésével lokális és szisztémás hatás is elérhető. A DPI készítmények jelentős hányada hordozó-alapú, amelyben a mikronizált méretű hatóanyag laktózzal alkot interaktív fizikai keveréket. A hordozómentes száraz porinhalációs rendszerek kialakítása során már – a megfelelő segédanyagok és korszerű technológiai megoldások alkalmazásával – kiküszöbölhetővé vált a hagyományos nagyméretű hordozók szükségszerűsége, ugyanakkor ezen rendszerek tüdőben történő depozíciója kimagasló lehet.

Munkánk célkitűzése olyan DPI készítmény formulálása, amelyet nanonizált hatóanyag és aerodinamikát javító segédanyagok (polivinil alkohol-PVA, L-leucin-LEU) együttes porlasztva szárításával állítunk elő. Modell hatóanyagként a nem szteroid gyulladásgátló, gyenge vízdékonyságú meloxicámot alkalmaztuk, amely inhalációs tumor terápiában, illetve cisztás fibrózis és krónikus obstruktív tüdőbetegség kezelésére is alkalmas lehet (Ayakawa *et al.* 2009., Arafa *et al.* 2007).

Módszerek

Első lépésként a meloxicámból (MX) és PVA vizes oldatból optimalizált nedves őrléssel nanoszuszpenziót készítettünk (Bartos *et al.* 2016), amelyből különböző mennyiségű leucin (LEU) hozzáadásával ko-porlasztással formuláltuk az inhalációra alkalmas mikrokompozitokat (1. táblázat).

1. táblázat. Termékek összetétele

Minta	MX (g/l)	PVA (g/l)	LEU (g/l)	Kitermelési%
MXnano1_LEU0	4	0,9	-	44,50
MXnano1_LEU0,5	4	0,9	2	56,76
MXnano1_LEU1	4	0,9	4	57,78

Tanulmányoztuk a nano méretű hatóanyag és a segédanyagok befolyását a végtermékek fizikai-kémiai és aerodinamikai tulajdonságaira. Szemcseméret analízis (lézer diffrakció), morfológiai vizsgálat (SEM), porröntgen diffrakció (XRPD), termoanalitikai mérés (DSC), reológiai tulajdonságok mérése, polaritás és kohezív sajátosságok vizsgálata (OCA), kioldódás vizsgálat mesterséges tüdőfolyadékban, diffúziós vizsgálat (saját fejlesztésű horizontális cella) *in vitro* gyógyszerforma-vizsgálat (Andersen-féle kaszkádimpaktor) és *in silico* (sztochasztikus tüdőmodell) modellezés alkalmazásával minősítettük a mintákat.



Eredmények

Sikeresen kidolgoztunk nano-struktúrájú mikrorészecskék előállítására alkalmas módszert, kombinálva a nedves őrlést és a porlasztva szárítást. A 100-200 nanométeres MX tartalmú szuszpenzióból 3-4 mikrométeres, közel szférikus morfológiájú termékeket állítottunk elő, amelyek a hatóanyagot amorf formában tartalmazzák. A szemcseméret csökkentés és amorfizáció által gyorsabb hatóanyag kioldódást tapasztaltunk a mesterséges tüdőfolyadékban. Megállapítottuk, hogy a LEU alkalmazása növeli a termék kitermelését, csökkenti a sűrűségét és a részecskék közti kohéziós erőt. Az aerodinamikai átmérő (MMAD) ideális és a finom részecske frakció (FPF) minden termék esetében megfelel a porinhalációs rendszerekkel szemben támasztott követelményeknek. Az emittált frakció (EF) közel azonos minden összetételnél, amely megfelelő hatóanyag dózis biztosítására utal.

2. táblázat. *In vitro* aerodinamikai eredmények

Minta	FPF (%)	MMAD (μm)	EF (%)
MXnano1 LEU0	54,62	2,21	70,92
MXnano1 LEU0,5	44,13	2,33	69,44
MXnano1 LEU1	39,65	2,65	71,73

Következtetések

Eredményeink alapján megállapítható, hogy mindegyik minta kiemelkedő tüdődepozíciós értékkel rendelkezik, ezzel felveszik a versenyt a jelenleg forgalomban levő DPI készítményekkel. A formulációk – hatékonyságuknak köszönhetően – a jövőben több légúti megbetegedés lokális kezelésére is lehetőséget adhatnak.

Köszönetnyilvánítás

A kutatást az Emberi Erőforrások Minisztériuma 20391-3/2018/FEKUSTRAT és a GINOP-2.2.1-15-2016-00007 projekt támogatta.

Irodalom

- Ayakawa, S., et al. 2009. Antitumor effects of a cyclooxygenase-2 inhibitor, meloxicam, alone and in combination with radiation and/or 5-fluorouracil in cultured tumor cells. *Molecular Medicine Reports* 2(4), 621–625.
- Arafa, HMM., et al. 2007. Anti-fibrotic effect of meloxicam in a murine lung fibrosis model. *Eur. J. Pharmacol.* 564(1-3), 181–9.
- Bartos, Cs., et al. 2016. The effect of an optimized wet milling technology on the crystallinity, morphology and dissolution properties of micro-and nanonized meloxicam, *Molecules* 21 (4), 507.