

III. FIATAL TECHNOLÓGUSOK FÓRUMA

2020. DECEMBER 14.

9.00 – 16.00



Absztraktfüzet



SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM

Köszöntő



Az MGYT Gyógyszertechnológiai Szakosztályának Vezetősége 2018 elején úgy döntött, hogy a „nagy” konferenciákon való részvétel mellett, biztosítsunk lehetőséget fiatal technológus kollégáinknak ahhoz, hogy eredményeiket verbális formában bemutathassák hazai körülmények között.

Elképzelésünk volt továbbá az is, hogy folytassuk a korábban már rendszeresen szervezett, de az utóbbi években sajnos elmaradt 1 napos technológiai rendezvényeket. Ezt a célkitűzésünket próbáltuk kicsit megújított formában megjeleníteni a 2018. áprilisában indult rendezvény „sorozat” elnevezésében is, amikor ennek a konferencia sorozatnak a **„Fiatal Technológusok Fóruma”** elnevezést adtuk.

Az első **„Fiatal Technológusok Fóruma”** rendezvényre 10-en, míg a másodikra 8-an jelentkeztek előadással a négy gyógyszerész képzőhelyről és a BME-ről, s örömeinkre minden alkalommal volt közöttük angol képzésben tanuló PhD-s is. Mindkét rendezvényt fizikai jelenléttel, az adott év áprilisában tartottuk, s idén is a tavaszi időszakra terveztük, csak a COVID-19 pandémiás helyzet nem tette lehetővé a találkozást.

Nem szeretttük volna, hogy ez az év elmúljon a **„III. Fiatal Technológusok Fóruma”** megszervezése nélkül, így a Gyógyszertechnológia Szakosztály vezetősége úgy döntött, hogy online módon, de mindenképp megszervezzük ezt a konferenciát a fiataloknak.

A döntés helyességét igazolja a jelentkezők rekord száma, ugyanis most 12 fiatal kolléga jelentkezett, s nyílik lehetőségük ezáltal arra, hogy a gyógyszertechnológia szakterület után érdeklődők számára bemutassák legújabb eredményeiket, ill. utána diszkusziót is folytathassanak az érdeklődőkkel, a terület neves szakembereivel. Az online megoldás egyúttal sokkal szélesebb publicitásra is lehetőséget ad, hiszen nem kell utazni, hanem „otthonról” is lehet kapcsolódni, meghallgatni, kérdezni, vagy akár tanácsot adni a fiataloknak munkájuk folytatásához.

Köszönettel tartozunk tehát előadóinknak, hogy jelentkeztek erre a konferenciára verbális előadással, ill. elküldték előadásuk kivonatát, hogy a konferencia DOI számos absztrakt füzetében megjelenhessen.

Szívből kívánom, hogy a konferencia minden résztvevője találja meg a számára különösen érdekes témákat és kutatásokat, szerezzen hasznos és új ismereteket a saját kutatási területén kívül is, és bízom abban is, hogy hasznos és sikeres tanácskozásokat tudunk majd folytatni ezúttal online felületen.

ifj. Regdon Géza

MGYT Gyógyszertechnológiai Szakosztály
elnöke



III. FIATAL TECHNÓLÓGUSOK FÓRUMA

2020. DECEMBER 14.

9.00 – 16.00



Általános információk

- Időpont:** 2020. december 14.
- Helyszín:** Online (ZOOM) konferencia,
Szegedi Tudományegyetem
- Tématerület:** Bármilyen gyógyszer technológiai
téma bemutatása
- Előadások:** Szóbeli prezentációk (20 perc),
és azt követő diszkusszió (10 perc)
- DOI:** <https://doi.org/10.14232/ftf.2020.af>
- Szerkesztette:** Benkő Ernő
ifj. Regdon Géza
- Fényképek:** Benkő Ernő
Sovány Tamás

A konferencia szervezője:

MGYT
Gyógyszer technológiai Szakosztály

A konferencia elnöke

ifj. Regdon Géza

Tudományos bizottság

Antal István
Csóka Ildikó
Pál Szilárd
Vecsernyés Miklós

Szervezőbizottság

Uhljar Luca Éva
Benkő Ernő
ifj. Regdon Géza

III. Fiatal Technológusok Fóruma

Szeged, 2020. december 14.

Program

- 9.00 – 9.10 **Megnyitó** *(ifj. Regdon Géza)*
- 9.10 – 12.10 **Szekció-1 - Üléelnökök: Bárkányi Judit, Pál Szilárd**
- OP-1** – 9.10 – 9.40 **Sipos Bence**, Csóka Ildikó, Katona Gábor:
Dexametazon-tartalmú polimer micellák fejlesztése és vizsgálatai „nose-to-brain” beviteli céllal Quality by Design alapon.
- OP-2** – 9.40 – 10.10 **Yasmin Ranjous**, Dóra Kósa, Zoltán Ujhelyi, Krisztina Anita Nagy, Zoltán Kónya, Ildikó Bácskay, Géza Regdon jr., Tamás Sovány:
The use of functionalized titanate nanotubes as drug delivery systems.
- OP-3** – 10.10 – 10.40 **Arany Petra**, Papp Ildikó, Zichar Marianna, Budai István, Béres Mónika, ifj. Regdon Géza, Kovács Renátó, Anthony W. Coleman, Florent Perret, Laurent Mollet, Zelkó Romána, Kazsoki Adrienn, Elek János, Csontos Máté, Vecsery Miklós, Bácskay Ildikó:
3D nyomtatóval előállított implantátumok anyagszerkezeti és biokompatibilitási vizsgálatai.
- OP-4** – 10.40 – 11.10 **Horváth Livia:**
Valós idejű spektroszkópiai mérések és kemometriai módszerek alkalmazása gyógyszerkioldódás predikciójára.
- OP-5** – 11.10 – 11.40 **Haimhoffer Ádám**, Vasvári Gábor, Trencsényi György, Béreshova Mónika, Kiss Attila, Deák Ádám, Vecsery Miklós, Bácskay Ildikó, Váradi Judit, Fenyvesi Ferenc:
Nyújtott hatóanyag-leadású gasztroretentív gyógyszerforma előállítása folyamatos gyártással.
- OP-6** – 11.40 – 12.10 **Katona Gábor**, Szabóné Révész Piroska, Balogh György Tibor, Budai-Szűcs Mária, Csóka Ildikó:
In situ gélesedő meloxicám-humán szérum albumin nanorészecske formuláció fejlesztése nose-to-brain bevitel céljából.
- 12.10 – 13.00 **SZÜNET**

III. Fiatal Technológusok Fóruma

Szeged, 2020. december 14.

13.00 – 16.00 **Szekció-2** - **Üléselnökök: Zelkó Romána, Vecsernyés Miklós**

OP-7 – 13.00 – 13.30 **Farkas Balázs**, Marosi György, Nagy Zsombor Kristóf:
Egyenáramú és váltóáramú elektrosztatikus szállképzési eljárások gyógyszer technológiai alkalmazása.

OP-8 – 13.30 – 14.00 **Pamlényi Krisztián**, Kristó Katalin, ifj. Regdon Géza:
Nátrium-alginát, mint bukkális mukoadhezív gyógyszerhordozórendszer.

OP-9 – 14.00 – 14.30 **John Chinonso Egu**, Krisztián Moldován, Petra Herman, István Fábán, Ferenc Fenyvesi, József Kalmár:
Cisplatin loaded hybrid aerogel microparticles for cervical and colorectal cancer chemotherapy.

OP-10 – 14.30 – 15.00 **Reihaneh Manteghi**, Katalin Kristó, Gerda Szakonyi, Ildikó Csóka:
PEGylation and formulation strategies of antimicrobial peptides and proteins development.

OP-11 – 15.00 – 15.30 **Vörös-Horváth Barbara**, Széchenyi Aleksandar:
Vírusfertőzés megelőzésére alkalmas nazális hidrogél fejlesztése és vizsgálata.

OP-12 – 15.30 – 16.00 **Tacsi Kornélia**, Nagy Zsombor Kristóf, Marosi György, Pataki Hajnalka:
Folyamatos kristályosítási technológiák fejlesztése egy flow szintézissel előállított reakcióelegy direkt feldolgozásához.

16.00 – 16.10 **ZÁRSZÓ**

III. Fiatal Technológusok Fóruma

Szeged, 2020. december 14.

Absztraktok

III. Fiatal Technológusok Fóruma

Szeged, 2020. december 14.

OP-1

DOI: <https://doi.org/10.14232/ftf.2020.op1>

Dexametazon-tartalmú polimer micellák fejlesztése és vizsgálatai „nose-to-brain” beviteli céllal Quality by Design alapon

Sipos Bence, Csóka Ildikó, Katona Gábor

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet

A nazális úton alkalmazott polimer micellák ígéretes megoldást jelentenek a központi idegrendszerbe történő hatóanyagbejuttatás nehézségeinek kiküszöbölésében. Az endogén szteroidok neuroprotektív hatása bizonyított az idegek gyulladásában (neuroinflammáció), így az exogén szteroidok bevitele is egy potenciális lehetőség lehet a terápiában [1].

Kísérleti munkánk során célul tűztük ki olyan dexametazon-tartalmú, két polimerből (Soluplus és TPGS) álló bináris micelláris nanohordozó fagyasztva szárítással történő fejlesztését, amely megnövekedett vízdékonysága, ezáltal potenciális biohasznosíthatósága révén alkalmazható az ún. „nose-to-brain” beviteli úton.

Kísérletsorozatunk megtervezésekor a kockázatbecslés-alapú *Quality by Design* szemléletet alkalmaztuk, majd faktoriális kísérlettervezés segítségével optimalizáltuk a nanohordozó tulajdonságait. Vizsgálataink során részecskekaraktisztikát, oldhatóságot, polaritást határoztunk meg, majd *in vitro* vizsgálatainkkal alátámasztottuk a beviteli kapunak való követelményeknek megfelelést. A vízben oldott termékkel stabilitásvizsgálatokat végeztünk.

Az optimalizált formuláció monodiszperz eloszlásban 75-85 nm mérettel rendelkezik, bezárási hatékonysága 90% fölötti, melyek a megnövekedett polaritás mellett hozzájárultak a dexametazon 14-szeres vízdékonyság növekedéséhez. *In vitro* nazális kioldás vizsgálataink alapján elmondható, hogy a hatóanyag fokozottabb mértékben szabadul fel. Mukoadhezív sajátságát megvizsgálva kielégítő eredményt kaptunk, amely fokozza az orrüregben történő tartózkodási időt. Vér-agy-gátat alkotó lipidekkel történő PAMPA permeabilitás vizsgálat eredményeképpen nagyobb hatóanyagtranszport várható a központi idegrendszerben a nem nanonizált kiindulási hatóanyaghoz képest. A koloid oldatok stabilitása megfelelőnek bizonyult egy hónap után is.

Összességében elmondható, hogy sikeres optimalizálást követően a megfelelő részecskekaraktisztikával és mukoadhezív sajátsággal rendelkező dexametazon-tartalmú bináris polimer micellák megfelelnek a nazális beviteli kapu követelményeinek és a rendszer sajátságaiból adódóan képesek mind a direkt axonális, mind pedig a vér-agy-gáton keresztüli transzportra.

A kutatást a GINOP-2.3.2-15-2016-00060 projekt támogatta.

Irodalom

1. Giatti, S. et al. *J. Mol. Endocrinol.* 49(3), 125-134 (2012)

Témavezetők: Csóka Ildikó, Katona Gábor

OP-2

DOI: <https://doi.org/10.14232/ff.2020.op2>

The use of functionalized titanate nanotubes as drug delivery systems

Yasmin Ranjous¹, Dóra Kósa², Zoltán Ujhelyi², Krisztina Anita Nagy³, Zoltán Kónya^{3,4}, Ildikó Bácskay², Géza Regdon jr.¹, Tamás Sovány¹

¹University of Szeged, Institute of Pharmaceutical Technology and Regulatory Affairs

²University of Debrecen, Department of Pharmaceutical Technology

³University of Szeged, Department of Applied and Environmental Chemistry

⁴MTA--SZTE Reaction Kinetics and Surface Chemistry, Research Group

The aim of this work was to tailor the hydrophobicity of TNTs by functionalizing them in order to enhance permeability, decrease toxicity and therefore to increase their bioavailability [1].

Trichlorooctylsilane (TCOS), trichlorooctadecylsilane (TCOdS) and Mg stearate (MgSt) were utilized to functionalize TNTs. The effectiveness of functionalization was investigated by using a vario EL cube elemental analyzer (Elementar, Langenselbold, Germany) and an optical contact angle tester (OCA20, Dataphysics, Germany) to determine the H, C, N, and S contents and surface free energy of the samples, respectively. Moreover, cytotoxicity line of the samples was tested on Caco-2 cell line by using MTT assay, while the results of permeability experiments were tested by an X-ray fluorescent analyzer (Philips MiniPal PW 4025, Philips Analytical, the Netherlands). The results showed that all tested reagents are suitable for tailoring the surface characteristics of TNTs, but the length of the side chain has no significant effect on TNTs' polarity, especially when using TCOS and TCOdS. However, functionalizing TNTs with MgSt was cheaper, faster, less toxic and easier to be upscaled comparing to silane materials.

References

1. Ranjous, Y. et al. Nanomaterials. Standpoint on the priority of TNTs and CNTs as targeted drug delivery systems. 24(9), 1704-1709 (2019).

Supervisors: Géza Regdon jr., Tamás Sovány

III. Fiatal Technológusok Fóruma

Szeged, 2020. december 14.

OP-3

DOI: <https://doi.org/10.14232/ftf.2020.op3>

3D nyomtatóval előállított implantátumok anyagszerkezeti és biokompatibilitási vizsgálatai

Arany Petra^{1,11}, Papp Ildikó², Zichar Marianna², Budai István³, Béres Mónika⁴, Ifj. Regdon Géza⁵, Kovács Renátó⁶, Anthony W. Coleman⁷, Florent Perret⁷, Laurent Mollet⁷, Zelkó Romána⁸, Kazsoki Adrienn⁸, Elek János⁹, Csontos Máté¹⁰, Vecsernyés Miklós¹, Bácskay Ildikó^{1,11}

¹Debreceni Egyetem, Gyógyszertechnológiai Tanszék, ²Debreceni Egyetem, Komputergrafika és Képfeldolgozás Tanszék, ³Debreceni Egyetem, Műszaki Menedzsment és Vállalkozási Tanszék, ⁴Debreceni Egyetem, Orvosi Képző Intézet, ⁵Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet, ⁶Debreceni Egyetem, GYTK Dékáni Hivatal, ⁷Claude Bernard Egyetem, Kémiai és Biokémiai tanszék, ⁸Semmelweis Egyetem, Gyógyszerügyi Szervezési Intézet, ⁹Science Port Kft., ¹⁰Debreceni Egyetem, Fizikai Kémia Tanszék, ¹¹Debreceni Egyetem, Egészségipari Intézet

Kísérleti munkánk célja implantálható gyógyszerleadó rendszerek előállítása 3D nyomtatással, mellyel komplex és egyedi termékek állíthatóak elő és hosszú időn keresztül, folyamatosan biztosítják a hatóanyag leadását. [1]

Az első kísérletsorozatban vizsgált mintákat PLA polimerekből állítottuk elő FDM nyomtatási technológiát alkalmazva, majd a felszíni oldallancokat kémiai módosítottuk. [2] A minták anyagszerkezet vizsgálatához nedvesedési peremszög vizsgálatot, FT-IR spektroszkópiát, pásztázó elektronmikroszkópiát, optikai mikroszkópiát és pozitron annihilációs élettartam spektroszkópiát használtunk. A minták biokompatibilitását MTT teszttel és kristályibolya esszével vizsgáltuk meg. [1]

A második kísérletsorozatban PLA, antibakteriális PLA, PETG és PMMA polimerekből állítottunk elő diclofenac hatóanyagú mintákat 3D nyomtatással. A nyomtatás során különböző átmérőjű és kitöltöttségi százalékkal rendelkező mintákat állítunk elő annak feltérképezésére, hogy ezen tulajdonságok változtatása milyen hatással van a kioldódási profilra, melyet Erweka USP I apparátussal vizsgáltunk. [3] A minták biokompatibilitását MTT teszttel ellenőriztük. Az anyagszerkezet vizsgálatához TG/DSC, nedvesedési peremszög, Raman-spektroszkópia, pásztázó elektronmikroszkópia és micro CT vizsgálatokat alkalmaztunk.

Eredményeink az első kísérletsorozat alapján, hogy sikeres volt a minták 3D nyomtatással történő előállítása és kémiai módosítása. A felhasznált kémiai anyagtól függően változtak a minták felszíni és biokompatibilitási tulajdonságai.

A második kísérletsorozatban sikeresen állítottunk elő hatóanyag tartalmú mintákat 3D nyomtatással. A minták hatóanyagleadása diffúzióval történik pórusokon keresztül, melyet a SEM és MicroCT felvételek alátámasztanak.

Irodalom

1. Lim, S. H. et al. *Advanced Drug Delivery Reviews* 132, 139-168 (2018)
2. Pietrzak, K. et al. *Eur.J.Pharm. Biopharm.* 96, 380-387 (2015)
3. Arany, P. et al. *Pharmaceutics* 11, 277 (2019)
4. Boetker, J. et al. *Eur. J. of Pharm. Scienc.* 90, 47-52 (2016)

Témavezető: Bácskay Ildikó

OP-4

DOI: <https://doi.org/10.14232/fff.2020.op4>

Valós idejű spektroszkópiai mérések és kemometriai módszerek alkalmazása gyógyszerkioldódás predikciójára

Horváth Livia

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék

A világon évente több százmilliárd gyógyszertablettát gyártanak, melyek minőségbiztosítására a gyógyszergyártó cégek többsége statisztikai eszközöket alkalmaz. Ennek értelmében egy legyártott sarzsából kis számú mintát vesznek, amelyeket különböző roncsolásos analitikai módszerekkel vizsgálnak, majd ez alapján vonnak le következtetéseket az egész sarzsról. A gyártott tabletták minőségbiztosításának szempontjából nagy szükség lenne egy olyan megbízható, gyors és minden tablettát roncsolásmentesen átvizsgáló módszerre, amellyel lehetőség nyílna arra, hogy a minőségellenőrző rendszerek beépíthetők legyenek a folyamatos gyártásba, ezzel felgyorsítva a gyártási folyamatot. Visszacsatolások szabályozókörök segítségével pedig arra is lehetőség nyílik, hogy beavatkozhassunk a folyamatba, ezzel csökkentve a hibás termékek kockázatát.

Erre ad lehetőséget a Raman és NIR-spektroszkópia, különböző kemometriai módszerekkel kapcsolva [1]. Segítségükkel lehetőség nyílik egy adott tablettá hatóanyagleadásának becslésére a felvett spektrumok alapján. Kutatásomban ezt a módszert használtam fel háromkomponensű, nyújtott hatóanyagleadású tabletták kioldódásgörbéinek becslésére. Munkám során a céloom már előzőleg felállított, az adott kísérletben bizonyítottan jól működő modellek [2] robusztusságának ellenőrzése, kibővítése és összehasonlítása volt, hogy a változó paraméterek szélesebb tartományában biztosítsanak megbízható eredményt. Az általam használt többféle kemometriai módszer közül (PLS-regresszió, illesztett válaszfelület, mesterséges neurális háló és kombinációik) sikerült megállapítani, melyik alkalmas a legjobban a feladatra, és melyiket lenne érdemes beépíteni egy gyártósorba. Ilyen alapos összehasonlító tanulmányt még nem végeztek a kioldódáspredikció témakörében. Eredményeim és tapasztalataim segíthetik majd valódi gyógyszeripari problémáknál a mérési és modellezési módszerek közötti választást.

Irodalom:

1. E. M. Agency, "Guideline on Real Time Release Testing," 2012.
2. B. Nagy *et al.*, "Application of artificial neural networks for Process Analytical Technology-based dissolution testing," *Int. J. Pharm.*, vol. 567, Aug. 2019

Témavezető: Nagy Zsombor Kristóf

III. Fiatal Technológusok Fóruma

Szeged, 2020. december 14.

OP-5

DOI: <https://doi.org/10.14232/fff.2020.op5>

Nyújtott hatóanyag-leadású gasztroretentív gyógyszerforma előállítás folyamatos gyártással

Haimhoffer Ádám¹, Vasvári Gábor¹, Trencsényi György², Béreshova Mónika³, Kiss Attila⁴, Deák Ádám⁵, Vecsernyés Miklós¹, Bácskay Ildikó¹, Váradi Judit¹, Fenyvesi Ferenc¹

¹Debreceni Egyetem, GYTK, Gyógyszertechnológiai Tanszék, ²Debreceni Egyetem, ÁOK, Nukleáris Medicina Tanszék, ³Debreceni Egyetem, ÁOK, Orvosi Képző Intézet, ⁴Debreceni Egyetem, TTK, Szerves Kémiai Tanszék, ⁵Debreceni Egyetem, ÁOK, Sebészeti Műtéttani Tanszék

Kísérleti munkánk célja egy gasztroretencióra alkalmas gyógyszerforma fejlesztése folyamatos gyártással, mely a tanszéken kidolgozott és szabadalommal védett módszeren alapszik¹.

Faktoriális kísérlettervezéssel meghatároztuk a gyártóberendezés ideális paramétereit, a gyártási hőmérsékletet, keverőfej fordulatszámát és a hozzáadott gáz mennyiségét, áramlási sebességét. A beállított paraméterek mellett legyártott kontrasztanyag mintákkal állatmodelleken bizonyítottuk a gasztroretenciót a minták átnedvesedéséig. A gyártóberendezéssel sikeresen formuláltunk verapamil tartalmú úszókapszulákat. SEM-mel és elemanalízissel megvizsgáltuk az összetételek törési felszínét, mely során fény derült arra, hogy a sztearinsav mennyiségének függvényében a hatóanyag kristályai eltérően helyezkednek el a mátrixon belül. In vitro hatóanyag leadás során a készítmények közel 10 óra alatt adják le hatóanyag tartalmukat pH=1,2 médiumban. A további vizsgálatokra kiválasztott 12,5% sztearinsav tartalmú formuláció nulladrendű hatóanyagleadási kinetikával rendelkezik. A készítmény átlagos buborék méretét mikroCT-vel határoztuk meg, melyek 100-200 µm-es tartományban esnek. Az üregek nagyobb hányada zárt gömb alakú, míg kisebbik része egybenyílik a felszínnel. Kioldódás során 5 óráig át nem nedvesedett mag található a készítményben, mely a 120. perctől képlékennyé válik. A 10. órára a készítmény 30% marad vissza, mely továbbra is a gyomor nedv tetején úszik. In vivo kísérleteket végeztünk kutyákon a verapamil tartalmú kapszulánkkal, mely során a csúcskoncentráció 4 óránál mutatkozott, a kontroll oldattal összehasonlítva 99,3% relatív biohasznosulást értünk el. Gasztroszkópiával bizonyítottuk, hogy több mint 2 órát képes a gyomorban maradni a készítményünk.

Összegezve elmondható, hogy sikeresen fejlesztettünk egy úszó kapszulát, mely állatmodellen bizonyította fokozott hatékonyságát a gyári készítményekkel szemben.

Irodalom

1. Vasvári, G. et al. Development and Characterisation of Gastroretentive Solid Dosage Form Based on Melt Foaming. *AAPS PharmSciTech*. 2019;20(7). doi:10.1208/s12249-019-1500-2

Témavezető: Fenyvesi Ferenc

III. Fiatal Technológusok Fóruma

Szeged, 2020. december 14.

OP-6

DOI: <https://doi.org/10.14232/ff.2020.op6>

***In situ* gélesedő meloxicám-humán szérum albumin nanorészecske formuláció fejlesztése nose-to-brain bevitel céljából**

Katona Gábor¹, Szabóné Révész Piroska¹, Balogh György Tibor², Budai-Szűcs Mária¹, Csóka Ildikó¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszer technológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet

²Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet

Számos neurodegeneratív betegségek kialakulásának korai stádiumában jelentős szerepet játszik a központi idegrendszer gyulladása. Ezt a tényt alapul véve a nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID) intranazális úton a központi idegrendszerbe történő bejuttatása előnyös lehet a betegség progressziójának lassításában [1].

A humán szérum albumin (HSA) alkalmazásával előállítható olyan nano gyógyszerhordozó rendszer, amelyhez reverzibilisen NSAID köthető, növelve ezzel a hatóanyag biohasznosíthatóságot, valamint a stabilitását.

Munkánk során meloxicám (MEL) tartalmú HSA nanorészecskék fejlesztését tűztük ki célul, amely a beadást követően gyorsan, az orrüreg hőmérsékletén *in situ* gélesedik, megnövelve ezzel a formuláció tartózkodási idejét, valamint diffúzióját az orrnyálkahártyán. Gélesedő polimerként különböző koncentrációban poloxamer 407-et alkalmaztunk, intranazális bevitelhez optimalizálva. Kísérleteink magába foglalta módosított koacervációs eljárással előállított formulációk részecskekarakterisztika meghatározását, mukoadhéziós és reológiai tulajdonságainak vizsgálatait. A nose-to-brain alkalmazhatóság bizonyítására *in vitro* permeabilitási vizsgálatokat végeztünk RPMI 2560 humán orrnyálkahártya sejtvonalon, valamint vér-agy gát PAMPA modellen.

Eredményeink alátámasztották a beviteli kapu követelményeinek való megfelelést. A HSA-val stabil szerkezetű (98%-os a HSA-MEL kötődés) nanorészecskék állíthatók elő, amelyek növelik a MEL látszólagos oldékonyságát, ugyanakkor kontrollált hatóanyag felszabadulást biztosítanak. A megfelelő koncentrációban alkalmazott poloxamer 407 beadást követően gyorsan gélesedett az orrüreg hőmérsékletén. Az optimalizált formuláció emelkedett MEL permeabilitást mutatott a humán orrnyálkahártya sejtvonalon.

Köszönetnyilvánítás: A kutatómunka az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-20-4 - kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.

Irodalom

1. Tiozzo Fasiolo et al. J. Drug Target. 27, 984-994 (2019)

III. Fiatal Technológusok Fóruma

Szeged, 2020. december 14.

OP-7

DOI: <https://doi.org/10.14232/fff.2020.op7>

Egyenáramú és váltóáramú elektrosztatikus szálképzési eljárások gyógyszertechnológiai alkalmazása

Farkas Balázs, Marosi György, Nagy Zsombor Kristóf

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Az amorf szilárd diszperziók képzése a vízben rosszul oldódó hatóanyagok biohasznosulásának javítására egyre növekvő jelentőségű napjaink gyógyszerkutatásában. Ezek szilárd, legalább kétkomponensű, legtöbbször polimer hordozós rendszerek, melyekben a hatóanyag amorf formában van elosztatva, ezáltal nagyobb biohasznosulás érhető el. Előállításukra a sokféle módszer közül kiemelkedik az elektrosztatikus szálképzés, amellyel polimer oldatokból nagyfeszültségű elektrosztatikus erőter hatására nagy fajlagos felületű nemszőtt szövedékek képezhetők a hatóanyagot amorf formában tartalmazva. Az alkalmazott áramforrás szerint egyen- és váltóáramú módszereket különböztetünk meg. Az elterjedtebben használt egyenáramú módszer alacsony termelékenyséű és nehezen méretnövelhető. Ezzel szemben a váltóáramú módszer már laboratóriumi körülmények között nagyobb termelékenyséű, és több olyan paraméter is módosítható (frekvencia és hullámjelalak), amelyek a termék morfológiájára és termelékenységre is hatással lehetnek.

A kísérleti munka során a frekvencia és a hullámjelalak változtatásának hatását vizsgáltuk a váltóáramú elektrosztatikus szálképzésnél annak felderítésére, hogy ezek módosításával befolyásolható-e a termelékenység és a szálmorfológia. A kísérletek az amorf szilárd diszperziók előállításánál népszerű, de váltóáramú elektrosztatikus szálképzéssel még nem feldolgozott polimer hordozót, a PVPVA64-et alkalmaztuk. Az optimalizált összetétellel többféle frekvencia és jelalak beállítása mellett végeztünk szálképzési kísérleteket. A szálmorfológia vizsgálatához pásztázó elektronmikroszkóppal készítettünk felvételeket. A megfelelő beállítások mellett hatóanyag-tartalmú szálakat állítottunk elő a vérnyomáscsökkentő spironolakton kioldódásának javítására. A hatóanyag-tartalmú szálakon szilárdfázisú analitikai vizsgálatokat végeztünk a hatóanyag amorfizálásának igazolására. A hatóanyag-leadás profiljának felderítésére *in vitro* kioldódásvizsgálatokat alkalmaztunk.

Irodalom:

1. Farkas Balázs, Balogh Attila, Farkas Attila, Marosi György, Nagy Zsombor Kristóf, „Frequency and waveform dependence of alternating current electrospinning and their uses for drug dissolution enhancement”, *International Journal of Pharmaceutics*, 586, 1-9 (2020)

Témavezető: Balogh Attila

III. Fiatal Technológusok Fóruma

Szeged, 2020. december 14.

OP-8

DOI: <https://doi.org/10.14232/ftf.2020.op8>

Nátrium-alginát, mint bukkális mukoadhezív gyógyszerhordozórendszer

Pamlényi Krisztián, Kristó Katalin, ifj. Regdon Géza

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet

Napjainkban a gyógyszergyártók igyekeznek innovatív megoldásokat, eljárásokat használni, hogy versenyképes termékkel tudjanak megjelenni a gyógyszerpiacon. A szájnyalvákahártyán alkalmazható mukoadhezív polimer rendszerek is az innovatív termékek csoportjába tartoznak. Ezen rendszerek számos előnyös tulajdonsággal rendelkeznek, amelyeket széleskörűen ki lehet használni a beteggyógyítás sikerességének javítása érdekében különböző indikációkban.

Kísérleti munkánk során célunk volt különböző összetételben nátrium-alginát alapú bioadhezív polimer filmeket formulálni, az így készült filmekben mechanikai, fizikai-kémiai és gyógyszerforma vizsgálatokat végezni, majd a vizsgálatok alapján az optimális összetételt megtalálni.

A polimer filmek készítéséhez filmképző anyagként nátrium-alginátot, valamint HPMC-t használtunk. Lágyítóként glicerint adtunk a rendszerhez különböző koncentrációban, valamint cetirizin-dihidrokloridot inkorporáltunk hatóanyagként a filmekbe. Oldószerként desztillált vizet használtunk. A vizsgálni kívánt filmeket szobahőmérsékleten, öntéses eljárással, oldószer elpárologtatáson alapuló módszerrel állítottuk elő.

Mechanikai vizsgálatok alapján elmondható, hogy az előállított filmek majdnem mindegyike megfelelő szakítószilárdsággal, valamint mukoadhézios erővel rendelkezett. Fizikai-kémiai vizsgálatok alapján megállapítottuk, hogy a hatóanyag a filmekben homogén módon oszlik el. Kioldódás vizsgálatokat elemezve látható, hogy a hatóanyag teljes mennyisége képes kioldódni, permeációs vizsgálatok alapján pedig a legígéretesebb összetételek esetén a hatóanyag 70-80%-a átjut a mesterséges membránon. Az ígéretes összetételeken további vizsgálatokat tervezünk.

Köszönetnyilvánítás: Ezúton is szeretnék köszönetet mondani az ExtractumPharma Zrt.-nek, hogy a polimer filmek kialakításához szükséges hatóanyagot biztosította számunkra, valamint a Richter Gedeon Talentum Alapítványnak, hogy a PhD képzésben való részvételemet támogatja.

Irodalom:

1. Shaikh, R., et al. J. Pharm. Bioallied. Sci. 3(1), 89-100 (2011)
2. Gottnek, M., et al. Gyógyszerészet, 57(5), 274-282 (2013)
3. Kelemen, A., et al. Molecules, 25, 5248 (2020)

Témavezetők: Kristó Katalin, ifj. Regdon Géza

OP-9

DOI: <https://doi.org/10.14232/ff.2020.op9>

Cisplatin loaded hybrid aerogel microparticles for cervical and colorectal cancer chemotherapy

John Chinonso Egu¹, Krisztián Moldován¹, Petra Herman¹, István Fábán¹, Ferenc Fenyvesi², József Kalmár¹

¹Department of Inorganic and Analytical Chemistry, University of Debrecen

²Department of Pharmaceutical Technology, University of Debrecen

Cervical cancer caused by the Human Papilloma Virus is the most common among gynaecological cancers (Burd, 2003). Cisplatin is usually the primary drug choice in chemotherapeutic treatment of this cancer type, either in a monotherapy or in combination with other antineoplastic agents. However, there are several setbacks in the application of anticancer drugs including poor absorption, poor bioavailability, and side effects such as nausea, alopecia etc.

Biodegradable silica-gelatin hybrid aerogels have been developed as promising drug delivery systems and showed significant cytotoxicity towards cancer cells when loaded with anticancer agents (Nagy et al., 2019).

Our objective is to develop a biodegradable, mucoadhesive drug carrier vehicle using the sol-gel method, functionalization with cisplatin and supercritical drying. The resulting aerogels are mesoporous and contain Cisplatin in coordination bonds. The drug is predicted to be released on a pH responsive profile. We aim to investigate the biocompatibility, bioavailability, and cytotoxicity of this DDS on HeLa and Caco-2 cells using the MTT Assay and the Real Time Cell Analyser techniques. Based on the *in vitro* results, the study furthers on to the formulation of ovulum, suppositories, vaginal creams, vaginal tablets, and other vaginal preparations for the local delivery of cisplatin in the cervical tumour tissue environment, for *in vivo* studies.

Acknowledgement: This research has been financially supported by the National Research, Development and Innovation Office, Hungarian Science Foundation (OTKA: FK_17-124571).

References

1. Burd, E. M. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clinical Microbiology Reviews*, 16(1), 1–17 (2003).
2. Nagy, G., Király, G., Veres, P., Lázár, I., Fábán, I., Bánfalvi, G., Juhász, I., Kalmár, J. Controlled release of methotrexate from functionalized silica-gelatin aerogel microparticles applied against tumor cell growth. *International Journal of Pharmaceutics*, 558, 396–403 (2019).

Supervisors: József Kalmár, Fenyvesi Ferenc

OP-10

DOI: <https://doi.org/10.14232/ff.2020.op10>

PEGylation and formulation strategies of antimicrobial peptides and proteins development

Reihaneh Manteghi¹, Katalin Kristó¹, Gerda Szakonyi², Ildikó Csóka¹

¹*Institute of Pharmaceutical Technology and Regulatory Affairs, University of Szeged Hungary*

²*Institute of Pharmaceutical Analysis, University of Szeged, Hungary*

The potential of antimicrobial peptide and protein agents has yet to be concerned owing to the many unresolved problems including low bioavailability, high manufacturing cost and toxicity concerning their delivery to the target site [1].

Novel chemical modification approaches as well as strategies for delivery of proteins and peptides offer several opportunities to overcome these barriers. However, these approaches hide several risks. This study presents a Quality by Design (QbD) based peptide and protein modification and formulation design. Analyses the potential risks in the peptide PEGylation process through the example of PGLa and on the other hand, the effective delivery of proteins with antimicrobial activity was accomplished through the example of lysozyme in a novel formulation strategy as layer-by-layer polyelectrolyte core-shell nanoparticle [2]. The precipitation method was applied for the formulation of core and the second step was the layering of polymers according to the factorial design. The particle size, zeta potential and enzyme activity were the optimization parameters.

References:

1. Marr, A. W. Gooderham, R. Hancock *Curr. Opin. Pharmacol.* 6, 468–472(2006)
2. Kristó, K., Szekeres, M., Makai, Zs., Márki, Á., Kelemen, A., Bali, L., Pallai, Zs., Dékány, I., Csóka, I. *Int. J. Pharmaceut.* DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118825 (2019)

Supervisors: Ildikó Csóka, Gerda Szakonyi

III. Fiatal Technológusok Fóruma

Szeged, 2020. december 14.

OP-11

DOI: <https://doi.org/10.14232/ff.2020.op11>

Vírusfertőzés megelőzésére alkalmas nazális hidrogél fejlesztése és vizsgálata

Vörös-Horváth Barbara, Széchenyi Aleksandar

Pécsi Tudományegyetem Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Inézet

A 2019 decemberében Kína Wuhan tartományában megjelent új típusú SARS vírus, a Covid19 koronavírus légúti-, illetve légzőszervi megbetegedés, amely néhány hónapon belül világszerte elterjedt, pandémiát okozva. Kutatások bizonyították, hogy a Covid19 cseppfertőzés útján terjed, a vírus ún. tüske fehérjéje elsősorban az orr- és szájnyalvákahártyán, a sejtmembránok felszínén található ACE2 receptorokhoz kötődik [1]. Tudományosan bizonyított, hogy a cseppfertőzés útján terjedő bakteriális- és vírusfertőzések száma csökkenthető az orrnyalvákahártya megfelelő hidratálásával, amely elősegíti a *mucosa* természetes védekezőképességének fenntartását [2].

Kísérleti munkánk célja olyan kitozán alapú, ACE2 receptorgátló hatóanyagot tartalmazó nazális hidrogél fejlesztése, amely segítséget nyújthat a koronavírus okozta vírusfertőzés elleni védekezésben.

A kitozán alapú hidrogélek előállítására különböző dikarbonsav származékokkal történik, változó reakciókörülmények között. A hidrogélek fizikai kémiai és gyógyszer technológiai vizsgálatát is elvégezzük, többek között jellemezzük reológiai sajátságukat; a hidrogél térhálós szerkezetének kialakulását infravörös spektroszkópiai módszerrel; vízfelvevőképességüknek meghatározását fiziológiai körülmények között. Ezt követően vizsgáljuk egyes hidrogélek adszorpciós kapacitását az ACE2 receptor gátló hatóanyagra. Mivel a hatóanyag kémiai tulajdonságánál fogva térhálósító hatással is rendelkezhet, így adszorpciója a gél tulajdonságait is megváltoztathatja, emiatt a hidrogélek fizikai kémiai jellemzését a hatóanyag adszorpciója után is elvégezzük.

Eredményeink várhatóan olyan nazális készítmény fejlesztéséhez járulhatnak hozzá, amely akár vény nélkül is forgalmazható lehet és bármely korosztály számára biztonságosan alkalmazható.

A kutatómunka az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-20-4-I kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.”

Irodalom

1. Hamming, I., et al. *J. Pathol.* 203, 631-637 (2004)
2. Lauc, G., et al. *Antivir. Res.* 74, 92-101 (2007)

Témavezető: Széchenyi Aleksandar

OP-12

DOI: <https://doi.org/10.14232/ff.2020.op12>

Folyamatos kristályosítási technológiák fejlesztése egy flow szintézissel előállított reakcióelegy direct feldolgozásához

Tacsi Kornélia¹; Nagy Zsombor K. ¹; Marosi György¹; Pataki Hajnalka¹

¹*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék*

A kristályosítás – mint a legelterjedtebb elválasztásra, tisztításra és morfológiai meghatározásra alkalmas módszer – kritikus technológia, amely biztonságosabbá és gazdaságosabbá tehető különböző folyamatos kristályosítási alternatívák bevezetésével. A szakirodalomban napjainkig számos hatóanyag flow szintézisét dolgozták ki, azonban az előállított reakcióelegyek csak kis része került további feldolgozásra folyamatos kristályosítási módszerekkel [1,2]. Ennek megfelelően kutatási munkánk célja egy acetilszalicilsav (ASA) tartalmú reakcióelegy [3] direkt feldolgozására, tisztítására használható folyamatos kristályosítási módszerek fejlesztése. Erre a feladatra három különböző technológiát dolgoztunk ki: (i) bukógáttal felszerelt túlfolyós kevert szuszpenziójú reprezentatív terméklevételű (mixed suspension mixed product removal, MSMPR) kristályosítót [4], (ii) háromsugarú folyamatos ütköztetési keverőhöz (impinging jet) kapcsolt túlfolyós MSMPR kristályosító rendszert, és (iii) áramlásos csőkristályosítót (plug flow crystallizer). A folyamatparaméterek – mint a hőmérséklet, a tartózkodási idő, kicsapószer és ASA-oldat arány – a termék minőségére és mennyiségére gyakorolt hatását vizsgáltuk. A felsorolt folyamatos rendszereket összehasonlítottuk az elért termelés, kristályméret, szemcseméret-eloszlás és tisztaság alapján. Megállapítottuk, hogy az MSMPR kristályosítóban a nagyobb tartózkodási idő mellett megfelelő tisztasággal (>99,5%) és hozammal (58-79%) nagy, izometrikus, polidiszperz eloszlású termék állítható elő. A folyamatos ütköztetési technológia esetén magas termeléssel (64-83%) szűk szemcseméret-eloszlású, közepes méretű kristályok képződött. A csőkristályosítóban tús, 12-20 µm közötti szűk szemcseméret-eloszlású termék keletkezett, valamivel magasabb szennyezőanyag-tartalommal (~0,7%). Eredményeink útmutatóként szolgálhatnak a folyamatos kristályosítási technológiák közötti választás során.

Irodalom

1. Zhang, H. et al. Org. Proc. Res. Dev. 16, 915–924 (2012)
2. Adamo, A. et al. Science 352, 61-68 (2016)
3. Balogh, A. et. al. Chem. Eng. J. 350, 290-299 (2018)
4. Tacsi, K. et. al. Cryst. Growth Des. 20, 4433-4442 (2020)

Témavezetők: Pataki Hajnalka, Marosi György