

# Alkalmazott nanotechnológiai kutatások

Kata Mihály<sup>1</sup>, Gyéresi Árpád<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszertechnológiai Intézet, <sup>2</sup>Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Gyógyszerészeti Kémiai Tanszék

## Cercetări nanotehnologice aplicate

Începuturile cercetărilor nanotehnologice datează din anii 1960 respectiv 70, fiind fundamentate totodată cunoștințele anterioare din acest domeniu. În prezent s-a conturat întregul sistem de cercetare și astfel putem vorbi despre o ramură științifică nouă. Domeniul nano – cuprinde zona de mărime între 1-100 nm. Importanța acestui domeniu științific rezidă în faptul că nanoparticulele au proprietăți fizice și chimice diferite. În lucrare sunt prezentate rezultatele colectivului de cercetare în domeniul nanotehnologiei aplicate în scop farmaceutic.

## Applied researches in nanotechnology

Researches of nanotechnology started in the 1960s and '70s. Nowadays, knowledge in connection with nanotechnology was actualized. Now we have a new tendency and a new field of sciences. The range of the nanometer region contains 1-100 nm one. The importance of this topic is that the nanoparticles have absolutely different physical and chemical properties. Which are the most important results of our research team in the field of nanotechnology?

Orvostudományi Értesítő, 2007, 80 (2): 112-114

www.emeogysz.ro

A nanotechnológiai ismeretek kutatásának alapjai az 1960-as és 70-es években kezdődtek, ill. ehhez kapcsolódó korábbi tudásunkat ezekben az években erősítették meg. Mostanra a kutatások rendszere is kialakult és ma már egy egészen új tudományos tendenciáról beszélhetünk [9, 10, 12]. Melyek a munkacsoportunk által a nanotechnológia területén – a gyógyszerkutatásban is – elért fontosabb eredmények?

Általában. A *vavos* (nanosz) ógörög szó „törpé”-t jelent. A nanométer (nm) a milliméter milliomod része (10 hidrogén-atom „hossza”), s a nanométer-tartomány főként a kb. 1-100 nm-es régiót foglalja magában. A  $\beta$ -ciklodextrin molekula belső és külső átmérője pl. 0,78 és 1,53 nm, a riboszómák mérete 10 nm, a vírusoké 100 nm (de a vörösvértestek mérete 50 000 nm = 50  $\mu$ m)! E tudományág jelentősége abban rejlik, hogy a nanorészecskéknél teljesen más fizikai és kémiai tulajdonságaik vannak! Szegeden, a Gyógyszertechnológiai Intézetben az elmúlt 25 évben munkacsoportunk által végzett kutatások főbb területei felölelik a szilárd oldatok, a porlasztva szárított termékek, a liposzómák, a ciklodextrines zárvány- és a bentonitos ásvány-komplexek területét.

**1. Szilárd oldatok.** A jelenségre 1961-ben *Sekiguchi és Obi* figyelt fel, amikor szulfatiazol és karbamid eutektikumokat vizsgáltak és megállapították, hogy ezekből a farmakon kioldódása lényegesen gyorsabb és jobb (az eutektikus összetételben 52% szulfatiazol van és az eutektikus olvadáspont 112 °C volt). *Goldberg* és *mtsai* 1964-ben már azt is megállapították, hogy 5% szulfatiazol oldódik a karbamidban és 8% karbamid is a szulfatiazolban. Valójában a szilárd oldatok szilárd halmazállapotú anyagok, amelyekben a farmakon – egy vízben jól oldódó szilárd „oldószerben” – molekuláris eloszlásban van.

Munkacsoportunk számos hatóanyagot megvizsgált, közöttük a vinpocetint (Cavinton® tabletta 5 mg). A vinpocetin bázisból 1 óra alatt kevesebb, mint 2 mg oldódik ki. Feladatunk volt, hogy oldékonyságát az adag tízszeresére, azaz legalább 50 mg-ra növeljük, és pedig desztillált víz mellett pH = 6,5-ös és 7,35-ös puffer-oldatban is! A porlasztva szárítással előállított szilárd oldat végül is 10% vinpocetint, valamint poloxamer F 68-at és pentaeritritet tartalmazott

(az eredmények alapján a Kőbányai Gyógyszergyár alkalmasnak minősítette arra, hogy szabadalmi bejelentésre kerüljön, amit a Hivatal meg is adott).

Más szilárd oldataink 1-10% spironolaktont és polietilén-glikol-2000, -4000, -6000 és -20 000-et, ill. 10-15-20% spironolaktont mellett Kollidon®-17-et, -25-öt, továbbá -30-at tartalmaztak etanol+kloroform 10:1 oldószerkeletben. Sőt, megállapítottuk, hogy a szilárd oldat jelenség az előző ható- és segédanyagok fizikai keverékei esetében – ezek feloldása során – is kialakul.

**2. Porlasztva szárítás** elvét elsőként *Percy* alkalmazta 1872-ben. A jelenség lényege annak felismerése, hogy a szárítást a következő tényezők alapvetően befolyásolják: a hőmérséklet, a szárítandó felület nagysága, az elpárolgott oldószer eltávolítása (elszívása) és a folyamat pillanatszerű jellege [5]. Az így előállított termékek lehetnek porlasztva szárított anyagok (pl. tejpor), béagyazatok (a hatóanyagot molekuláris eloszlásban tartalmazó szilárd oldatok), mikrokapszulák és pillanat-oldódású termékek. Az általunk használt készülék NIRO Minor Atomizer volt.

1981-től kb. 1400 porlasztva szárításos műveletet végeztünk, gyakran gyógyszeripari megrendelésre is. Készítettünk termékeket pl. apramicin-sulfát-, antocián-, B<sub>12</sub> +  $\beta$ -ciklodextrin-, cellulóz-triacetát-, eritromicin-laktobionát-, laktóz-, laktóz + nátrium-klorid-, meténamin-, szorbinsav-, nátrium-klorid + nátrium-fluorid-oldat, továbbá keményítő-szuspenzoid, liposzóma, paradicsomsűrítmény, igen nagyszámú drog-kivonat stb. feldolgozásával. A spironolaktont + PEG-20 000 porlasztva béagyazott termékek készítésével sikerült jelentősen növelnünk a hatóanyag oldódási viszonyait [4].

**3. Ciklodextrines zárvány-komplexek.** Az első ciklodextrin-származékot 1891-ben *Villiers* állította elő: a néhány milliós molekula-tömegű keményítőt enzimek hatására 1000-1500-es molekulatömegű dextrinekre sikerült „darabolnia”, míg egy másik enzimmal a legalább 6 gluko-piranoz-egységet tartalmazó dextrin-molekulákat gyűrűssé alakította ( $\rightarrow$  ciklodextrinek = CD). A zárvány-komplex-képzés jelenség alapja a következő: mivel a molekulák vízben oldódnak és belsejük apoláris, emiatt képesek apoláris molekulákkal zárvány-komplexeket képezni [6]. A



tudományterület magyar „nagyöregje” *Szejtli József* professzor (1933-2004) volt, akinek a világ valóban nagyon sokat köszönhet.

Munkacsoportunk 1981-től több mint 70 hatóanyag tételes vizsgálatát végezte el, ami azt jelenti, hogy különböző ciklodextrin-származékokkal, legalább 3-5 molekula-arányban és ugyanennyi készítési módszerrel, minimum 20-25 terméket készítettünk, amiket gyógyszer technológiai és nagyműszeres vizsgálatokkal részleteiben nagyon gondosan tanulmányoztunk. Ilyen hatóanyag volt pl. az albendazol, bifonazol, cinnarizin, diazepam, dipin-származékok, furoszemid, gemfibrozil, glibenklamid, glibornurid, grizeofulvin, hidroklorotiazid, hidrokortizon, ibuprofen, indometacin, iomeglamsav, lidokain bázis, mebendazol, metronidazol, nifluminsav, paracetamol, spironolakton, szalicilsav, tamoxifen, tofizopam, triamcinolon, triklabendazol, vinpocetin stb.

A nifedipin és hasonló kémiai szerkezetű társai pl. igen rosszul oldódnak, ugyanakkor oldataik nagyon fényérzékenyek. E gyógyszervegyületeket különböző CD-származékok és színezékek alkalmazásával, természetes fényben és UV-sugárzásban tanulmányoztuk. Megállapítottuk, hogy pl. a nifedipin oldékonyságát a RAMEB 16-szorosára növeli, míg legjobb fényvédő hatása a HP- $\beta$ -CD-nek van (= 83,6%) [3].

**4. Ásvány-komplexek.** A bentonit régóta ismert és a gyógyszerészetben szívesen alkalmazott segédanyag [9, 11]. Fő előfordulási helye USA, Montana állam, Fort Benton város, ill. hazánkban Mád, Mátra és Bánd, ahol Európában a legjobb minőségben található. A bentonit legfontosabb tulajdonságai: vizes közegben ionokat adszorbeál, képes ioncserére, géljei tixotróp sajátságúak és duzzad. Az utóbbi jelenség: a bentonit csaknem 1 nm-es lemezei – duzzadás következtében – képesek vízben 0,46 vagy 0,92 nm-re eltávolodni, a vízben oldott farmakonokat e lemezek között ionosan megkötni, majd szűrés és szárítás után molekuláris eloszlásban megtartani. Azután a kötődés erejétől függően e hatóanyag-molekulák emiatt vagy lényegesen jobban diffundálnak az ásvány-komplexből, vagy – erős kötődés esetén – elhúzódó hatás érhető el [7].

Kooperálva a helyi Kolloid Kémiai Tanszékkel [2] a következő farmakonok kötődésének vizsgálatát végeztük el: albendazol (Vermitec<sup>®</sup> szuszp.), benzalkónium-klorid (Pharmatex<sup>®</sup> hüvelytabl.), cinnarizin (Stugeron<sup>®</sup> tabl.), diazepam (Seduxen<sup>®</sup> tabl.), buformin-HCl (Adebit<sup>®</sup> tabl.), glibenklamid (Gilemal<sup>®</sup> tabl.), mebendazol (Mebendazol<sup>®</sup> gyógyipremix), oxfendazol (Interzol<sup>®</sup> por) és promethazin-HCl (Pipolphen<sup>®</sup> tabl.). *Fejér Ildikó* PhD-kutatóval (Temesvár) megállapítottuk, hogy a buformin-HCl pl. csak mono-layer kialakítására képes, míg a benzalkónium-HCl és a promethazin-HCl bilayer és pseudo-trilayer is képezhet. Az ásvány-komplexeket befolyásoló fontosabb tényezőket szintén meghatároztuk.

**5. Liposzómák.** Az emberi és állati sejtek fala zömében lecitin-kettősrétegből épül fel (helyenként koleszterint és más fontos anyagokat szintén tartalmaz). Ennek ismeretében 1965-ben *Bangham* és *mtsai* velük azonos tulajdon-

ságú vezikulumokat állítottak elő (ezeket nevezzük ma liposzómának). A liposzómák különböző méretűek lehetnek, de általában a nanométer-tartományba tartoznak; belsejükben víz van és maguk a liposzómák is vízben vannak. Ma főként hidratáló kozmetikumokban és gyógyszerekben alkalmazzuk őket [8].

*Liposzómák alkalmazása kozmetikumokban:* elsőként a nagy kozmetikai cégek kutatói „éreztek rá” a liposzómák jelentőségére és kitűnő alkalmazhatóságára, emiatt már az 1990-es évektől a hidratáló krémek nélkülözhetetlen komponensei (ma kb. 8-12% arányban tartalmazzák). A munkacsoportunk által kifejlesztett összetételű hidratálókrémet a Herbaria cég „Galena” védjegyzett név alatt már 1992-ben forgalmazta és további kozmetikai termékeink is forgalomba kerültek. Ugyancsak a 90-es évek elején 270 liposzómát állítottunk elő. Diákkörös hallgatóink szintén foglalkoztak liposzómás krémek bőrhőmérséklet-méréseken alapuló és pszichoreológiai vizsgálatával.

*Liposzómák célzott hatású gyógyszerkészítményekben.* *Gregoriadis* már 1971-ben állított elő gyógyszer-tartalmú liposzómát. Magyarországon évek óta forgalomban van a ++ jelzésű *Caelyx<sup>®</sup> koncentrátum infúzióhoz* (Schering-Plough), amely ml-ként 2 mg doxorubicin-HCl-t tartalmaz „pegilált” formában (a PEG megvédi a liposzómát attól, hogy a fagocita-rendszer felismerje, következésképpen a liposzómák hosszabb ideig keringenek a véráramban. Kaposi-szindróma, emlő- és ovárium-carcinoma esetében).

*Fazakas Zita* (MOGYE, Marosvásárhely) kutatóval *tamoxifen-citrát*-tartalmú liposzómákat készítettünk és megállapítottuk, hogy a farmakon felszabadulása e készítményből késleltetett lesz. Másrészt az *aril-szulfatáz-A* lizoszomális enzim aktivitás-változását tanulmányoztuk: az enzim hiánya ortokromatikus leukodisztrófiát okozhat ( $\rightarrow$  idegrendszeri tünetek és agysorvadás). Patkányokból vett vér enzim-aktivitását meghatározva, majd ezt az enzimet liposzómába feldolgozva és vissza-injektálva megállapítottuk, hogy az alap-aktivitáshoz viszonyítva 4 óra alatt az enzim-aktivitás kb. 60%-kal növekedett és ennek értéke még 24 óra után is 46%-kal nagyobb volt, azaz a liposzóma képes megvédeni az enzimet.

*William Atkinson* szakíró szerint „a nanotechnológia mindenre kiterjed. Olyan lesz, akár a hózapor: a hópelyhek külön-külön érzékelhetetlen súlyúak, együtt mégis megbéníthatnak egy várost”. A nanorészecskékkel, ill. az ilyen gyógyszerekkel támasztott követelményeket Erős foglalta össze [1].

**Összegzés.** A munkacsoportunk által 1982-től végzett kutatások eredményei a következők: négy szabadalom, kereskedelmi forgalomba került kozmetikai termékek, 133 dolgozat és 53 poszter-összefoglaló, 222 tudományos előadás, 17 gyógyszerész-doktori értekezés és 6 PhD-értekezés, 33 TDK-pályamunka és 34 diplomamunka.

## Irodalom

1. Erős I. - *Mikro- és nanorészecskék – új gyógyszerhordozó rend-*

- szerek, Gyógyszerészet, 2002, 46: 653-657.
2. Fejér, I., M. Kata, I. Erős et al. - *Release of cationic drugs from loaded minerals*, Colloid & Polymer Sci .2 001, 279: 1177-1182 és 2002, 280: 372-379.
3. Gyéresi, Á., B. Tökés, Regdon G. et al. - *Study of the solubility and stability of nifedipine and its derivatives with CDs*. In: Szejtli, J. and L. Sente (eds.) Proceedings of the 8th International Symposium on CDs, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, (Netherlands), 1996, 345-348.
4. Györgyné Vágó M., Kata M. - *Spirolakton-polietylénglikol beágyazatok előállítása és vizsgálata*, Gyógyszerészet, 1984, 28: 210-214, ill. Acta Pharm Hung 1985, 54:210-215 és 256-261.
5. Kata M., Wayer M. - *A porlasztásos szárítás technológiája*, Gyógyszerészet, 1981, 25: 18-22, 88-91; 1983, 27:168-174 és Acta Pharm Hung 1983, 53: 36-43.
6. Kata M., Wayer M. - *Ciklodextrinek alkalmazása gyógyszerkészítményekben*, Gyógyszerészet 1984, 28:407-411 és Kata M. - *Farmakonok és gyógyszerkészítmények biológiai használhatóságának optimalása (mongráfia)*. MGYT, Budapest, 1988, 33-116.
7. Kata M., Erős I., Dékány I. et al. - *Gyógyszertartalmú agyagásvány-komplexek*, Gyógyszerészet, 2001, 45: 70-76.
8. Kata M., Wayer M. - *A gyógyszerkutatás időszerű kérdései: liposzómák*, Gyógyszerészet 1985, 29: 441-448.
9. Kedvessy Gy. - *Gyógyszertechnológia*, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1978, 405.
10. Luzzi, L. A., Gerraughty R. J. - *Effects of Selected Variables on the Micro-encapsulation of Solids*, J Pharm Sci 1967, 56: 634 és 1970, 59: 1367.
11. Münzel K., Büchi J., Schultz O. E. - *Galenisches Praktikum*. Wiss. Verlagsges. mbH., Stuttgart, 1959.
12. Rác I., Gyarmati L. - *Gyógyszeres mikrokapszulák*, Gyógyszerészet, 1974, 18:125-130.