

**Fájdalomcsillapító hatóanyagot tartalmazó, szilikon polimer  
alapú gyógyszeres tapaszok fejlesztése**

**PhD értekezés tézisei**



**László Szabolcs**

**Gyógyszertudományok Doktori Iskola**

**Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Pintér Erika**

**Témavezetők: Prof. Dr. Pintér Erika, Dr. Wagner Ödön**

**Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar**

**Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet**

**Pécs**

**2023**

## 1. Bevezetés, célkitűzések

Munkám a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar (PTE ÁOK) Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet és a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék közös projektjében született. Ebben a projektben két intézmény kombinálta a szilikonok orvosi felhasználásával és fájdalomcsillapító gyógyszerek fejlesztésével kapcsolatos hosszú múltját.

A PTE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézetében kutatók évtizedek óta foglalkoznak a fájdalom és gyulladás mechanizmusának kutatásával, különösen a kapszaicin-érzékeny idegvégződéses és az azokon található ioncsatornák szerepével. A fájdalom kezelése kiemelt fontosságú, és a transzdermális terápiás rendszerek (TTS) modern megoldást kínálnak a hatóanyagok bőrön keresztüli adagolására.

A BME Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszéken a szilikonokkal kapcsolatos kutatások már az 1950-es évek óta folynak. Ezeknek az anyagoknak számos alkalmazása van, különösen az orvosi területen, ahol implantátumok és transzdermális tapaszok készítésére használják őket. A tanszék sok évtizedes szaktudással rendelkezik a szilikon polimer alapú termékek fejlesztésében.

A jelen munka célja az volt, hogy a két kutatócsoport tapasztalatait összeválogatva új típusú fájdalomcsillapító gyógyszerek transzdermális bejuttatására alkalmas, szilikon polimer mátrix alapú termékeket fejlesszen ki és vizsgálja meg ezek tulajdonságait.

Munkám során az alábbi célokat kívántam elérni:

1. Gyógyászati és technológiai is megfelelő szulfidonor vegyület kiválasztása. A vegyület tulajdonságaihoz optimalizált szilikon polimer mátrix rendszer kifejlesztése.
2. A kiválasztott rendszer vizsgálata, minősítése.
3. Kapszaicin hatóanyagtartalmú transzdermális rendszer kifejlesztése, minősítése.
4. A kapszaicin-tartalmú transzdermális rendszer preklinikai vizsgálata *in vitro* és *in vivo* rendszerekben.

## 2. Irodalmi áttekintés

### 2.1. Szilikon polimerek, kaucsukok

A szilikonok, vagy szerves polisziloxánok, szervetlen polimerek, amelyek sokféle alkalmazási területen megtalálhatók. A szilikonok kémiai struktúrája szerves sziloxán láncokból áll, ami hasonló az építőelemekhez, mint a szilikátok és a kvarc. Ezek a polimerek különféle

tulajdonságokkal rendelkeznek, beleértve a hőállóságot, hidrofób tulajdonságokat és rugalmasságot.<sup>1</sup>

A szilikonokat különböző funkciós monomer egységekből állítják elő, aminek eredményeképpen különböző szerkezetű és tulajdonságú termékek hozhatók létre. Ezen termékek közé tartoznak a szilikon-elasztomerek, olajok és folyadékok, amelyek viszkozitása hőmérséklettől függően csak kis mértékben változik.

Az egyik kiemelkedő tulajdonsága a szilikonoknak a vízlepergető képesség, ami lehetővé teszi, hogy hidrofób felületeket hozzanak létre. Az alacsony felületi feszültségük miatt oleofóbok is, tehát nem tapadnak az organikus anyagokhoz.

A szilikonok széleskörű alkalmazása magában foglalja az orvosi ipart, ahol implantátumok és más eszközök készülnek belőlük. Ezek az anyagok az emberi szövetekkel kompatibilisek, sterilizálhatók, vízlepergetőek és nem okoznak szöveti reakciókat.

Különböző típusú szilikon kaucsukok készíthetők, attól függően, hogy milyen térhálósítási módszert használnak. Az HTV (High Temperature Vulcanizing) kaucsukok magas hőmérsékleten térhálósodnak, míg az LTV (Low Temperature Vulcanizing) kaucsukok alacsony hőmérsékleten, addíciós mechanizmussal. Az RTV (Room Temperature Vulcanizing) kaucsukok különböző kondenzációs reakciókkal térhálósodnak, és ezeket például fogászati anyagok készítésére használják.<sup>2,3</sup>

A szilikon gumikhoz töltőanyagokat is hozzáadnak, amelyek növelik a mechanikai szilárdságot és más tulajdonságokat is befolyásolnak. A töltőanyagok közé tartoznak aktív és inaktív anyagok, és ezekkel a végtermékek különböző jellemzőket érhetnek el.<sup>4</sup>

Összességében a szilikonok széleskörűen alkalmazott anyagok, amelyek sok területen megtalálhatók, és sokféle tulajdonsággal rendelkeznek, ami miatt sokféle felhasználási lehetőségük van.

## **2.2. Transzdermális terápiás rendszerek**

A transzdermális terápiás rendszerek (TTS) kényelmes, pontos és fájdalommentes módot kínálnak a gyógyszeradagolásra. Ezeket a készítményeket az 1970-es években kezdték el kifejleszteni, közös jellemzőjük, hogy hatóanyagukat a bőrön keresztül juttatják be a szervezetbe. Ez a megoldás lehetővé teszi a hatóanyag közvetlenül a véráramba való juttatását, elkerülve a máj hatóanyagokat lebontó hatását. Ez alacsonyabb dózisok használatát teszi lehetővé, csökkentve a mellékhatások és a túladagolás kockázatát. A TTS-ek az adagolás pontosságát is javítják, mivel csak a hatóanyagot adják le a bőrön keresztül. Ezen kívül

hosszú ideig tartó, egyenletes hatást biztosítanak, ellentétben más gyógyszerformákkal(pl. injekciók), melyek a beteg fokozott felügyeletét, akár kórházi ellátást feltételeznek.. Azonban a hatóanyag fizikokémiai tulajdonságai határozzák meg a TTS alkalmazhatóságát, és nem mindegyik alkalmas ilyen gyógyszerformaként való alkalmazásra .<sup>5</sup>

A transzdermális terápiás rendszerek szerkezetük vagy a hordozó mátrix alapján csoportosíthatók. A hordozó mátrix alapján a következőképpen oszthatók fel: hidrofil jellegű szerves kopolimerek (pl. poliolkok, poliéterek stb.) és szilikon alapú rendszerek (hidrofób vagy módosított amfifil szerkezet).

Fontosabb szerves polimerek amelyeket TTS-ek gyártására használnak<sup>6</sup>:

cellulóz, kitozán, dextrán, pullulán, nátrium-alginát, poli(kaprolaktám), akrilát kopolimerek, sztírol-etilén-butilén blokkopolimerek, poli(vinil-pirollidon).

Szerkezetük szerint lehetnek:

Passzív TTS-ek:

Az adhezív polimer-diszperziós rendszerek a passzív transzdermális terápiás rendszerek legegyszerűbb formái. Ezek a rendszerek egy hordozó fóliából, nyomásérzékeny ragasztóból és gyógyszer-hatóanyagból állnak. A hatóanyag felszabadulása diffúzió révén történik. Ezek az egyszerű tapaszok könnyen gyárthatók, de a hatóanyag-leadás nem mindig egyenletes.

A membrán-szabályozott transzdermális terápiás rendszerek előnyei közé tartozik a hatékony alkalmazás, valamint a hosszú ideje ismert és tanulmányozott technológia. Azonban vannak hátrányai is az ilyen típusú rendszereknek. Például a hatóanyag folyékony hordozóban van elosztatva a szabályzó membrán alatt, ami túladagolás vagy mérgezés veszélyét hordozza, mivel a membrán sérülése esetén a folyékony segédanyag a bőrre kerülhet. Emellett a rendszer nem vágható vagy módosítható, így az egyedi dózisigények kielégítése korlátozott. A hatóanyag-leadás szabályozása is bonyolult lehet, és azon betegeknek akiknek változó vagy egyedi dózisra van szükségük, nehézségeik lehetnek az alkalmazással.

A nem adhezív polimer mátrixon alapuló rendszerekben a hatóanyag pontos adagolása a mátrix összetételének beállításával történik. Ezekből a keverékekből készítik a formatesteket, amiket egy záróréteggel a bőrre rögzítenek. Így megelőzhető, hogy a szabályzó membrán sérülése esetén túl sok hatóanyag szabaduljon fel. A rendszer segítségével beállítható a hatóanyag-leadási profil, de sajnos a tapaszok nem darabolhatók, és a dózisukat nem lehet könnyedén módosítani.

A "mikroreservoir" típusú tapaszok vastagabbak, de kombinálják a két jellemzőt, és a hatóanyag-leadásukat több fizikai-kémiai paraméter befolyásolja. Ezek a tapaszok hidrofil

polimer oldatban tartalmazzák a hatóanyagot, amit hidrofób mátrixba diszpergálnak. A hatóanyag kioldódása bonyolult, mivel a határfelületek membránként működnek. A kioldódást befolyásoló paraméterek beállításától függően nulladrendű hatóanyag-leadás érhető el. Bizonyos korlátozásokkal, de darabolhatók ezek a tapaszok is.<sup>7</sup>

Aktív TTS-ek:

Az iontoforézis elektromos potenciál alkalmazásán alapuló technika, mely állandó elektromos áramot vezet a bőrön keresztül, lehetővé téve ionizált és nem ionizált molekulák hatékony bejuttatását. Ennek előnyei közé tartozik a máj first pass effektusának elkerülése, valamint a gyógyszer folyamatos vagy pulzáló adagolása az alkalmazott áram függvényében. Az eljárás könnyen szabályozható, a beadott gyógyszer mennyisége ellenőrizhető, és lehetőséget biztosít poláros vagy nagy molekulatömegű vegyületek bejuttatására. Emellett csökkenti a gyógyszer szint változékonyságát azáltal, hogy a hatóanyag-leadás sebességét az alkalmazott áram erősebben befolyásolja, mint a bőr saját tulajdonságai.<sup>8</sup>

A mikrotűk olyan nagyon kisméretű tű alakú struktúrák, melyek pórusokat hoznak létre, és lehetővé teszik a gyógyszerek bőrbe vagy szisztémás keringésbe történő fájdalommentes bejuttatását. Ezek a tűk javíthatják a betegellátást, mivel minimalizálják a fájdalmat és segítik a betegek gyógyszerekhez való alkalmazkodását. Öt csoportba sorolhatók: szilárd, bevonatos, üreges, hidrogél és feloldódó tűk.<sup>9</sup>

### **2.3. Szilikon polimerek alkalmazása TTS-ként**

A módosított szilikon-polimer alapú TTS rendszerek hatékonyak és gazdaságosak. Ezek több rétegből állnak, ahol a hatóanyagot egy polimer réteg tartalmazza, amit egy hatóanyagtól függően kiválasztott szabályozó réteg követ. Ezen rendszerek rugalmasak és a hatóanyag felszabadulását a két réteg eltérő diffúziós tulajdonságai szabályozzák. A szilikon polimerek alapja azonosított, és a térhálósításukat a rendszer módosításával állították elő. Az addíciós technika gyakorlatiasabb és orvosi célokra alkalmazhatóbb, mivel a katalizátor (speciális platina vegyületek) nagyon kis mennyiségben vannak jelen, amelyek nem váltanak ki biológiai hatást. az addíciós szilikon polimer nagy rugalmasságot biztosít a változó hatóanyag- és segédanyag-összetételekhez. Azonban fontos a helyes anyagok kiválasztása, mivel az aminocsoportok inaktíválják a katalizátort. A vékony szilikon polimer réteg gyenge mechanikai tulajdonságai miatt hordozó rétegre van szükség. A polimer keverék az adott területre terítési módszerrel kerül felvitelezésre. A berendezés kifejlesztése és alkalmazása számos szabadalommal is rendelkezik.<sup>10,11</sup>

## 2.4. A krónikus fájdalom háttere és az analgetikus terápia kihívásai

Az akut gyulladás a szöveti sérülések természetes válasza, és gyulladásos mediátorok, erek és immunsejtek vesznek részt benne. A gyulladás legfontosabb jelei az öt kardinális tünet: bőrpír, melegség, duzzanat, fájdalom és funkcióvesztés. Az akut fájdalom a gyulladás során jelentkező nociceptív fájdalom. A gyulladásos mediátorok fájdalmat okoznak a nociceptív idegsejtek receptorainak aktiválásával. Krónikus fájdalom, ami sok ember életét nehezíti, az ártalmatlan ingerek fájdalmat okozó nociceptív túlérzékenység miatt alakul ki. Ez általában a perifériás szövetkárosodás vagy tartós gyulladás következménye (gyulladásos fájdalom), vagy perifériás vagy központi idegrendszeri adaptáció miatt alakul ki (neuropátiás fájdalom). Neuropátiás fájdalomhoz vezethetnek idegi sérülések, betegségek, anyagcsere-zavarok, tumorok, traumák, fertőzések és egyéb tényezők. A neuropátiás fájdalom súlyos szenvedést okoz és gyakran krónikus. Speciális vizsgálatokra van szükség diagnosztizálásához, a kiváltó okok azonosításához.<sup>12</sup>

A neuropátiás fájdalom kezelése nagy kihívást jelent, mivel a hagyományos fájdalomcsillapítók gyakran nem hatékonyak. Jelenlegi terápiák között szerepelnek gyógyszerek, mint a gabapentin, a pregabalin, a szerotonin- és noradrenalin-visszavétel gátlók, valamint a triciklikus antidepresszánsok. Lokális kezelési lehetőségek közé tartoznak a bőrtapaszok, amelyek lidokaint vagy kapszaicint tartalmaznak, valamint a botulinum toxin injekció. Nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok) általában hatástalanok neuropátiás fájdalomban. Az opioidokat általában olyan betegeknek tartják fenn, akik nem reagálnak más terápiás lehetőségekre. Azonban a jelenlegi terápiák elégtelenek lehetnek, mert nem ismerjük teljesen a krónikus fájdalom kialakulásának mechanizmusait. A krónikus fájdalom kialakulása és fenntartása számos adaptációs változással jár a központi idegrendszerben.

Jelenlegi terápiák hatástalanok lehetnek, mert nem ismerjük teljesen a krónikus fájdalom kialakulásának mechanizmusait. Az idegrendszer hosszú távú változásokon megy keresztül, amelyek sejt- és molekuláris szintű adaptációkat tartalmaznak.<sup>13</sup>

A hidrogén-szulfid (H<sub>2</sub>S) egy olyan neurotranszmitter, amely kulcsszerepet játszik számos biológiai folyamatban a központi és perifériás idegrendszerben, ideértve a fájdalom modulációját és a gyulladás folyamatait is. A hidrogén-szulfidnek szerepe van az energetikai diszfunkciók, az apoptózis, a gyulladásos válaszok és az oxidatív stresszre adott válaszok szabályozásában.

Azonban a hidrogén-szulfid szerepe a krónikus fájdalom esetén ellentmondásos. Lassú felszabadulása védő szerepet játszik, míg gyors felszabadulása pro-gyulladásos hatást mutat.

Ezenkívül a lassan felszabaduló H<sub>2</sub>S-donorok exogén adagolása hatékonyan csillapította az osteoarthritis és a neuropátiás fájdalmat, így ezek a vegyületek potenciális terápiás eszközök lehetnek a gyulladáscsökkentő fájdalom kezelésében.

Mivel a H<sub>2</sub>S-nek lassan kell felszabadulnia, a fájdalomcsillapító hatás eléréséhez szükség van megfelelő hordozórendszerekre. A természetben előforduló szerves kénvegyületek és szintetikus H<sub>2</sub>S-donorok közé tartoznak a fokhagymából származó allil-szulfidok, például a diallil-diszulfid (DADS). A DADS számos kedvező tulajdonsággal rendelkezik, például gyulladáscsökkentő, antioxidáns és antinociceptív hatásokkal.

Azonban a DADS helyi alkalmazása kényelmetlen lehet, és szükség lehet olyan hordozórendszerekre, amelyek segítik a hatóanyag szabályozott felszabadulását. A szilikon-polimer (PDMS) egy lehetséges hordozórendszer a hidrogén-szulfid-donor molekulák, például a DADS, számára, mivel apoláros és hidrofób tulajdonságokkal rendelkezik, ami segít a hatóanyag jobb eloszlásában. Ez a megközelítés lehetővé teszi a hatékonyabb és kényelmesebb kezelést a betegek számára a transzdermális alkalmazás révén.<sup>14–16</sup>

A kapszaicin egy természetes összetevő, amely a csípős paprikában található. Már régóta ismertek terápiás hatásai, és sok tanulmány készült annak érdekében, hogy megértsük felhasználását a fájdalomcsillapításban. Lokális alkalmazása égő érzést okoz, amelyet a farmakológiai kísérletekben használtak fájdalom kiváltására.

A kapszaicint már évezredekkel ezelőtt is használták fájdalomcsillapításra, például fogfájás esetén. Az évek során különböző formákban, például krémekben és tapaszokban került felhasználásra. Az alkalmazott kapszaicin koncentrációja és formája különböző volt, de a hatásmechanizmus lényegében ugyanaz maradt.

Ezek a kapszaicin tartalmú termékek alacsonyabb dózisokban tartalmazták a hatóanyagot, de a hatékonyságuk nem mindig volt meggyőző. Emellett sokszor gyakori és hosszan tartó alkalmazást igényeltek. Azonban a kapszaicin magasabb koncentrációban hatékonyabb fájdalomcsillapítást biztosított. Különböző gyógyszerformákban kerültek felhasználásra, például gélek, krémek, spray-k és tapaszok.<sup>17</sup>

A magasabb koncentrációjú, kapszaicin tartalmú tapasz (pl. Qutensa) hatékonyan csillapítja a neuropátiás fájdalmat, például a fantomfájdalmat. Az alkalmazás után elért alacsony szisztémás koncentrációk nem befolyásolják más gyógyszerek anyagcseréjét, így biztonságosan alkalmazható más fájdalomcsillapítókkal együtt.<sup>18</sup>

A kapszaicin transzdermális tapasz hasznos lehet nagyobb bőrfelületek kezelésére. Emellett a kapszaicin indukálta fájdalomcsillapítás kutatása segíthet megérteni a perifériás

mechanizmusokat a neuropátiás fájdalom hátterében. A kapszaicint tartalmazó termékeknek minimális mellékhatásaik vannak, mint például az átmeneti vérnyomás emelkedés vagy a helyi reakciók, például égő érzés.

Mindenekelőtt a kapszaicin transzdermális tapasz biztonságos és hatékony módszer lehet a neuropátiás fájdalom kezelésére, különösen azok számára, akik más fájdalomcsillapítókkal nem érik el kielégítő eredményeket.<sup>17</sup>

Számos, elsősorban helyileg alkalmazható, kapszaicin tartalmú gyógyszer és gyógyhatású készítmény kapható kereskedelmi forgalomban, melyeket főleg ízületi és izomfájdalmak enyhítésére használnak (pl. Dr. Chen, Capsicole, Salonpas Hot stb., kapszaicin tartalmuk 0,025-0,1 % között van). Ezek azonban a kapszaicint csak a felületi bőrrétegbe juttatják be, és az adagolás módja és szintje sem szabályozható.

### **3. A kísérletekhez felhasznált fontosabb módszerek**

#### A membrán diffúzió mérése

A DADS diffúziós tulajdonságait a szilikon (PDMS) membránon keresztül egy *in vitro* membránpermeációs rendszer segítségével vizsgáltuk. A membrán vastagságát és olajtartalmát változtattuk, és mind az időeltolódást, mind az állandósult permeációs sebességet mértük. A membránt a membrán permeációs rendszer két félcellája közé helyeztük el.

Összesen 25 ml foszfát-puffer sóoldatot 25 m/m% etanollal (PBS-E25) hatóanyag nélkül helyeztünk a receptor térbe. A donor fázisba összesen  $10^{-3}$  M DADS-ot tartalmazó PBS-E25-t adtunk. Minden előre meghatározott időpontban mintát vettünk, és UV/VIS spektrofotométerrel (Perkin-Elmer Lambda 25) 207 nm-en vizsgáltuk a mintát. A DADS tartalmat előzetesen felvett kalibrációs görbe alapján határoztuk meg.

Az időeltolódást és az állandósult permeációs sebességet a koncentráció vs. t profilokból határoztuk meg. A diffúziós állandókat az időkésleltetésből határoztuk meg a Daynes-egyenlet segítségével<sup>19</sup>.

#### Diallil-diszulfid tartalmú transzdermális tapaszok előállítása

A kísérletekben használt TTS-mintákat 0,4 mm vastagságú alumínium fóliára laminált papír rétegre öntve állítottuk elő. A DADS-ot a szilikon kaucsukba kevertük. Alapanyagunk a polidimetilsziloxán-( $\alpha$ ,  $\omega$ )-diol R-20 volt. A DADS-ot M350-ben feloldottuk és a szilikon alapanyaghoz adtuk. Miután az összetevőket lemértük, keverés mellett Oxam keresztkötőanyagot adtunk a keverékhez. A keverékeket homogenizáltuk és 0,4 mm



vastagságban a hordozófóliára terítettük. A réteg térhálósítása szobahőmérsékleten történt, a térhálósodási idő 30 perc volt. A mintákat 48 órán át pihentettük, majd ezt követően megvizsgáltuk. A fejlesztési munka során nagyságrendileg 20 különböző mátrix összetétel kipróbálása után jutottunk el az *in vitro* tesztelésre alkalmas összetételekhez.

#### Kapszaicint tartalmazó transzdermális tapaszok előállítás

Az állatkísérletekben használt TTS mintákat 0,04 mm vastag, alumínium fóliára laminált papír fólián készítettük el. Alap polimerünk az RT-601 A volt (ami poli(dimetil-ko-metilvinil)-(α,ω)-divinil-sziloxán láncokat és térhálósító katalizátort tartalmaz). A kapszaicint glicerinben, melegítés közben oldottuk, majd belekevertük a szilikon alapanyagba. Kalcium-karbonáttal hígított kristályos kapszaicint is adtunk keverékünkhöz. Szükség esetén további folyékony glicerint is adtunk a mátrixhoz és emulgensként poliszorbát 20-at is adtunk keverékünkhöz.

Az elegyhez keverés közben RT-601 B térhálósítót adtunk, majd homogenizáltuk azt, ezután 0,4 mm vastagságban a hordozófóliára terítettük. A réteget 70 ° C hőmérsékleten térhálósítottuk. A művelet 60 percig tartott. Ezt követően erre a rétegre egy második, szabályozó réteget terítettünk, amely nem tartalmazott kapszaicint, csak glicerint és poliszorbátot. A második réteget ezután 70 ° C hőmérsékleten, 60 percig térhálósítottuk. A mintákat 48 órán át pihentettük, és utána megvizsgáltuk. Nagyságrendileg 40 féle előkísérleti recept kipróbálása után jutottunk el két olyan lehetséges összetételhez, amelyet alkalmasnak ítéltünk az állatkísérleti tesztekhez. Az állatkísérletekhez végül kétféle összetételben készítettük el a tapaszokat, egy alacsonyabb (1 mg/g kapszaicin) és egy magasabb (2,3 mg/g kapszaicin) hatóanyag tartalmú mintát.

#### Transzdermális tapaszok *in vitro* hatóanyag leadásának mérése

Az *in vitro* vizsgálatokat kétféle módon végeztük. Először egy indikatív mérést végeztünk egy Franz-cellában, amely a statikus és vertikális szubkután hatóanyag kioldódást modellezi. A második módszerrel a tapaszokat egy átfolyócellás eszközben vizsgáltuk, amely a vérben oldódó gyógyszerkoncentrációt utánozza.

#### Mérés a Franz-cellában

*In vitro* hatóanyag leadási vizsgálatokat (In Vitro Release Test, IVRT) végeztünk, ehhez egy módosított, helyben gyártott Franz típusú diffúziós cellát használtunk a tapaszokból történő hatóanyag leadás modellezésére IVRT esetén.

A receptor fázis foszfát puffer (PBS pH 7,4 ± 0,15) 25% m/m etanol tartalommal volt szobahőmérsékleten. A vizsgálat 3 órán át tartott, a keverési sebesség 450 rpm volt.

A hatóanyag koncentrációját spektrofotométerrel (Perkin-Elmer Lambda 25) 207 nm-en vizsgáltuk.

#### Mérés az átfolyócellában

A tapaszok mintáit (egyenként 12,56 cm<sup>2</sup>) 37 °C ± 0,5 °C-on, átfolyócellában vizsgáltuk a hatóanyag leadás megállapítása céljából. Az áramlási sebesség (PBS, 25% etanol) 25 ml/h volt, és a hatóanyag tartalmat óránként határoztuk meg spektrofotométerrel (Perkin-Elmer Lambda 25); a vizsgálat 6 órán keresztül tartott.

#### Állatkísérletek:

Kísérleti állatoknak 200-250 g tömegű hím Wistar patkányokat használtunk a vizsgálatokhoz, amelyeket a PTE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézetében gondoztak. A kísérletek az állatvédelmi előírásoknak és jóváhagyásoknak megfelelően zajlottak.

A hátsó talp bemetszése során a talpi felületet povidon-jóddal kezeltük, és a sebet varrattal zártuk. Kapszaicint tartalmazó transzdermális tapaszokat alkalmaztunk az állatokon.

A tapaszokat két módon helyeztük fel - azonnali alkalmazással és késleltetett alkalmazással. Mindkét esetben a tapaszokat sebtapasszal rögzítettük az állatokra.

A tapaszok alkalmazása után a hátsó talpak hő kiváltotta fájdalomküszöbét mértük emelkedő hőmérsékletű vízfürdővel. A melegítést egy pedál szabályozta, és az állatokat háromszori próbaméréssel szoktattuk hozzá a vizsgálathoz. A posztoperatív fájdalomként megjelenő termális allodínia kialakulását a hőküszöb csökkenésével igazoltuk a transzdermális tapasz felhelyezése előtt. A kísérleteket 10 állaton végeztük.

## 4. Eredmények

### 4.1. Szulfid tartalmú tapaszok vizsgálata

A legmegfelelőbb segédanyag megtalálása érdekében megvizsgáltuk a DADS oldhatóságát különböző anyagokban. Ehhez a vizsgálathoz megelőző elővizsgálatok alapján a PG-t, a PEG 400-at és az M-350-et választottuk ki, amelyek egyrészt nem lépnek kölcsönhatásba a kiválasztott hatóanyaggal, valamint orvosi alkalmazásra beváltak. A legjobb oldhatóságot (0,4 g DADS/g szilikonolaj) dimetil-szilikonolajban mértük, PEG-400-ban alacsonyabb (0,3 g DADS/g PEG400), PG-ben pedig egészen csekély a hatóanyag oldhatósága (0,05 g DADS/g PG). Ezen eredmények alapján egyértelműen a szilikonolaj a legjobb választás folyékony segédanyagként.

A megfelelő segédanyag kiválasztása után elkészítettük a membránokat, és megvizsgáltuk a DADS diffúzióját. Az R-5 lineáris polimer alapú membránok vizsgálatakor az eredmények között meglehetősen nagy szórást tapasztaltunk, ebből arra a következtetésre jutottunk, hogy a DADS megfelelően szabályozott diffúziójához valószínűleg túl nagy a polimer térhálósűrűsége.

Ezután tértünk át az R-20 alapú mátrixok vizsgálatára. Itt már jóval átláthatóbb összefüggéseket tapasztaltunk. A folyékony segédanyag tartalom és a diffúziós állandó összefüggésének alapos vizsgálata (a négyféle közölt összetételen kívül az előkísérletek során további méréseket végeztünk a szélsőértékek megállapításához) megállapítottuk, hogy a hatóanyag diffúziós állandója növekszik a szilikonolaj mennyiségének növekedésével

A mért adatok alapján a 3%-os szilikonolaj-tartalom a küszöbérték; a segédanyag e mennyiségéig alig változik a hatóanyag diffúziós tulajdonsága a mátrixban. E mennyiség felett azonban a diffúziós állandó változása arányos az olaj mennyiségének növekedésével.

Két különböző élettartamú (4 és 8 napos) tapaszokat vizsgáltunk *in vitro* hatóanyag leadási teszttel (IVRT). A minta térháló szerkezete a korábbi eredmények alapján <sup>10</sup> legalább 3 nap alatt stabilizálódik a tárolási körülmények (szobahőmérséklet, normál páratartalom) között. Ezért a minta hatóanyagleadási tulajdonságait a negyedik napon vizsgáltuk. Ugyanezen időtartam elteltével határoztuk meg a hatóanyagleadás stabilitását, mivel ekkor a hatóanyagleadási tulajdonságok változása nem függ össze a mátrix szerkezetének változásával.

Az IVRT mérés során a 4 napos tapaszokból 3 órán belül lényegesen nagyobb mennyiségű DADS szabadult fel, mint a 8 napos tapaszokból.

A 8 napos tapasztoknál szignifikánsan alacsonyabb volt a hatóanyag felszabadulási érték. Maga a felszabadulás mértéke (IVRT) releváns információt tartalmaz az élettartam alapján történő összehasonlításhoz<sup>20</sup>.

Két különböző szilikonolaj-tartalmú (5 és 10 m/m%) tapaszt vizsgáltunk módosított IVRT-vel. A mérés során a 4 napos tapasztokból 6 órán belül lényegesen nagyobb mennyiségű DADS szabadult fel újra, mint a 8 naposokból.

Az átfolyócellában a tapasztok hatóanyag-felszabadulásának szabályozását követtük nyomon. Az idősebb DADS-tapaszt idővel jobban szabályozott hatóanyag leadást mutatott, de a felszabaduló mennyiség kisebb volt.

#### **4.2. Kapszaicin tartalmú tapasztok vizsgálata**

A membrán diffúziós vizsgálatok eredményeként kiderült, hogy az egészségügyi szempontból kiválasztott Wacker RT-601 polimer nehezen elegyíthető a glicerinnel, és maximálisan csak 4-5 m/m% glicerint képes tartalmazni a mátrixban.

Még 5 m/m% glicerintartalom esetén is a kapszaicin diffúziós állandója viszonylag alacsony, és a kapszaicin oldhatósága glicerinnel is alacsony (0,01g kapszaicin/g glicerinnel). Ezért a kapszaicin tartalmat növelni kellett a mátrixban, és ezt a glicerinnel mennyiség egyszerű növelése nem oldotta meg.

A megoldást a glicerinnel mellett poliszorbát-20 alkalmazása jelentette, egy jól ismert emulgens a gyógyszer technológiában. További vizsgálatok során kismennyiségű, szilárd kapszaicinnel és kétféle segédanyagot is tartalmazó mintákat készítettünk.

Kísérleteink során a szükséges mennyiségű kapszaicinnel szilárd formában, inert hordozóval (kalcium-karbonáttal) vittük be a mátrixba. A kapszaicin szilárd, viszonylag magas olvadáspontú és alacsony tenziójú, ezért az öregítési vizsgálatoknál nem okozott problémákat. További összetételi kísérletek során eljutottunk olyan összetételekhez, amelyek alkalmasak voltak forrásigényesebb mérésekhez is, és az IVRT és IVPT eredményekkel korreláltak. A kapszaicin tartalmú tapasztok közötti különbségek a permeabilitást és a hatóanyagleadást illetően hasonlóak voltak az IVRT és IVPT kísérletek során tapasztaltakhoz.

A karragén csökkentette a mechanikai fájdalomküszöböt a kezelés után, és a kapszaicin kezelés hatására a fájdalomküszöb megemelkedett, de a tapaszt felvitele előtti értékhez képest még mindig alacsonyabb volt. A kontroll tapasztok nem változtatták meg a küszöbértékeket. A karragén-injektált talpak érzékenysége fokozódott, de a kontralaterális talpak nem mutattak fokozott érzékenységet.

Ezen vizsgálatok összessége azt mutatja, hogy a kapszaicin tartalmú tapaszok hatóanyagleadása és hatása a bőrön keresztül változhat, és a különböző összetételek eltérő eredményeket hozhatnak létre.

## **5. Diszkusszió**

### **5.1. A DADS tartalmú tapaszok fejlesztésének konklúziói**

A kutatás fő célja egy olyan transzdermális terápiás rendszer (TTS) kifejlesztése volt, amely lehetővé teszi a DADS (diállil-diszulfid) és hasonló szulfid-donor molekulák szabályozott és lassú kibocsátását. Ebben az esetben a DADS egy természetes eredetű vegyület, amelyet a fokhagymából nyernek ki, és számos jótékony hatása van, például fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő hatásokkal rendelkezik.

Az első lépésben módosítottuk a DADS előállításának receptjét, hogy magasabb tisztaságú és hatékonyságú anyagot kapjunk. Ez a nagytisztaságú anyag lehetővé tette a későbbi kísérletek jobb értelmezését és megbízhatóbb eredmények elérését.

Ezután a TTS-rendszerek kifejlesztéséhez alkalmas, különböző szilikonolajokat vizsgáltuk. A szilikonolajat a DADS tároló és diffúziós közegeként használtuk, és a különböző koncentrációik hatását elemeztük.

Az eredmények azt mutatták, hogy a szilikonolajok mennyisége jelentős hatással van a hatóanyag felszabadulásának sebességére és mennyiségére. Különösen az 5%-os és 10%-os szilikonolaj-tartalmú rendszerek hatékonyan növelték a DADS felszabadulását.

A transzdermális terápiás rendszerek olyan előnyöket kínálnak, mint a hosszú távú alkalmazhatóság, folyamatos és stabil hatóanyagszint fenntartása, valamint könnyű kezelhetőség és adagolás módosításának lehetősége. Az eredmények alapján a DADS és hasonló szulfid-donor vegyületek ígéretesek lehetnek a fájdalom és gyulladás kezelésében, és a transzdermális tapaszok hatékony eszközt nyújthatnak ezeknek a vegyületeknek a szabályozott és lassú felszabadításához. A kutatás további lépéseként a DADS és hasonló vegyületek további vizsgálataira van szükség a TTS-rendszerek további fejlesztéséhez.

### **5.2. A kapszaicin tartalmú tapaszok fejlesztésének konklúziói**

A munkánk során transzdermális tapaszokat fejlesztettünk és teszteltünk a kapszaicin hatóanyag szabályozott kibocsátására. Technológiánk egy módosított szilikon-polimeren alapuló diffúziós gradienst alkalmazott a gyógyszerkibocsátás szabályozására. Térhálósított

szilikonpolimer módszerrel kétféle tapaszt állítottunk elő különböző kapszaicin-koncentrációkkal, majd *in vitro* és *in vivo* körülmények között vizsgáltuk őket.

A szilikongumi, amit mátrixként használtunk, apoláris, míg a kapszaicin viszonylag poláris. Ennek ellensúlyozására glicerint használtunk oldószerként, ami jól oldja a kapszaicint és bőrbarát.

Emulgeálószer alkalmaztunk a glicerin szilikon-mátrixban történő eloszlásának segítésére. Kiderült, hogy a kapszaicinnal telített glicerin nem volt elég hatékony a kívánt gyógyszerleadáshoz, ezért szilárd kapszaicint diszpergáltunk a mátrixban.

Ennek megvalósításához kalcium-karbonáttal előállított porhígítást használtunk. Az eredmények alapján ezzel a módszerrel sikerült megfelelő gyógyszerleadási kinetikát elérni. Szabályozó rétegekkel kísérleteztünk, és minták készítése során a kapszaicin zavartalanul, de csak a kívánt mennyiségben diffundált ki a tapasztól.

Többféle összetételt teszteltünk, és eljutottunk oda, hogy állatkísérletekhez megfelelő tapaszokat készítsünk. *In vitro* kísérletek során sikerült leszűkíteni az ideális összetételek skáláját, majd 1 mg/g és 2,3 mg/g kapszaicint tartalmazó tapaszokat készítettünk és teszteltünk.

Az átfolyó cellákban végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy nagyobb hatóanyagtartalmú tapaszokból nagyobb mennyiségű kapszaicin oldódott ki, majd az egyensúlyi állapotban 2  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{óra}$  gyorsaságú kinetika alakult ki. Az alacsonyabb kapszaicin tartalmú tapaszoknál a hatóanyagleadás fokozatosan csökkent a diffúziós út megnövekedése miatt.

Mindkét összetételben a szabályozó réteg megfelelően szabályozta a gyógyszerleadást. A kapszaicin leadásának kinetikája lassan csökkent a hatóanyagfelszabadulás során.

A klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy alacsony kapszaicintartalmú tapaszok is hatékonyak lehetnek a neuropátiás fájdalom kezelésében. Az alacsony kapszaicintartalmú tapaszok klinikai vizsgálata során a betegeknél jelentős fájdalomcsillapítást értünk el. Ennek hátterében az áll, hogy a helyi kapszaicin hatása közvetlenül a fájdalomérzésben résztvevő idegvégződésekre hat, anélkül, hogy magas szisztémás koncentrációt érne el. Az eredmények arra utalnak, hogy a kapszaicin hatásmechanizmusában a szomatosztatin szerepe is jelentős lehet. Az elvégzett kutatások alapján a transzdermális kapszaicint tartalmazó tapaszok hatékonyak lehetnek a neuropátiás fájdalom kezelésében.

A munkánk során fejlesztett tapaszok alkalmazhatók más hatóanyagok esetében is. A tapaszok megfelelő hatóanyagleadási kinetikát mutatnak, és a technológiájuk kisüzemi gyártáshoz is alkalmazható.

## 6. Új eredmények összefoglalása

Munkám során kitűzött céljaim között szerepelt, hogy kifejlesszek olyan TTS-eket, amelyek fájdalomcsillapító hatásukat TRPA1 aktiváló hatóanyag (szulfidonor molekulák), valamint TRPV1 aktiváló hatóanyag bőrön keresztüli bejuttatásával (kapszaicin) fejtik ki. További céljaim között szerepelt ezen rendszerek tesztelése, minősítése mind *in vitro* mind *in vivo* körülmények között. PhD munkám során az alábbi új eredményeket értem el:

**1. Membrán- és mátrix-diffúziós kísérletek eredményei alapján kifejlesztettünk egy szilikon polimer alapú, szulfidonor molekula hordozására optimalizált TTS-t,** amelyben modell hatóanyagként diallil-diszulfidot alkalmaztunk. A rendszer fejlesztése során kidolgoztuk a megfelelő polimer-segédanyag kombinációt, amely alkalmas szulfid tartalmú vegyületek hordozására, képes annak megfelelő leadására, valamint tapasztalatokat gyűjtöttünk az ilyen típusú, illékony hatóanyagok alkalmazásával kapcsolatosan.

**2. A DADS hatóanyag tartalmú TTS modellek *in vitro* vizsgálata során megállapítottuk, hogy közel nulladrendű hatóanyag-leadási kinetikájú rendszerek kifejlesztése illékony szulfidonor molekulák esetén is lehetséges.**

**3. Hosszas fejlesztő munkával, membrán- és mátrix-diffúziós, valamint egy- és több réteget tartalmazó minták vizsgálatai alapján, számos lehetséges kombinációt kipróbálva kifejlesztettünk egy szilikon polimer alapú, kapszaicin hatóanyagtartalmú TTS-t ami teljesen biokompatibilis rendszer, a hatóanyag homogén eloszlású, és a készítmény hosszú távon stabil.**

**4. *In vitro* vizsgálataink során megállapítottuk, hogy a kifejlesztett kapszaicin tartalmú TTS-ek hosszú távon, nulladrendű kinetikának megfelelően adják le hatóanyagukat, egyenletesen és megbízhatóan. Megállapítottuk, hogy a kifejlesztett rendszerből a leadott kapszaicin hatékonyan penetrál át a bőrön, így megfelelő mennyiségben adódik le a szisztémás hatás kifejtése érdekében.**

**5. *In vivo* vizsgálataink során megállapítottuk, hogy az elkészült kapszaicines TTS-ek többféle állatkísérleti modellben (patkány, műtéti sebzés okozta fájdalom modell és karragén indukált gyulladás okozta fájdalom modell) hatékonyan, jól kimutatható módon csökkentik az akut fájdalmat.**

Ezeket a kísérleteket olyan körülmények között végeztük el, hogy azok már preklinikai eredményként szolgáljanak egy későbbi fázishoz, melyben célunk az elért eredmények alapján egy gyakorlatban hasznosítható gyógyszer megalkotása.

## **7. Tudományos eredmények gyakorlati hasznosíthatósága**

A kutatócsoportunk által kifejlesztett, és szabadalmaztatás alatt álló TTS innovatív szerkezeti felépítése, a szilikon polimer mátrix megfelelő hordozóanyagot biztosít olyan kismolekulájú, szerves hatóanyagok (pl. kapszaicinoidok, allil-szulfidok) számára, amelyek az új típusú fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő hatóanyagok fejlesztésében jelentős terápiás potenciállal rendelkeznek. Ennek a szerkezeti felépítésnek köszönhetően az alacsony dózisú kapszaicint tartalmazó TTS hosszú időn keresztül biztosítja a hatóanyag egyenletes sebességű bejutását a bőrbe.

Az alacsony dózisú kapszaicint tartalmazó TTS segítségével :

- (1) hatékony fájdalomcsillapítás érhető el az érzőidegek funkció kiesése ill. a kezdeti fájdalomkeltő hatás nélkül;
- (2) egyenletes sebességű, hosszan tartó hatóanyagleadás biztosítható;
- (3) a hatóanyag a bőr mélyebb rétegeibe is bejuttatható;
- (4) a terápiás hatás a tapasz eltávolításával bármikor megszüntethető;
- (5) a tapasz méretre vágásával az alkalmazandó dózis egyszerűen beállítható;
- (6) a kezek és a ruházat szennyeződése könnyedén elkerülhető.

A helyileg alkalmazott alacsony dózisú kapszaicin nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel (NSAID-okkal) történő kombinációja mind a neurológiai, mind a reumatológiai klinikai gyakorlatban előforduló, tapasztalati alapokon nyugvó terápiás lehetőség a krónikus degeneratív többízületi gyulladás kezelésére, ám ezen kombinált hatanyagú terápiának a pontos mechanizmusa még nem tisztázott.



## 8. Jövőbeni tervek

Az általunk kifejlesztett TTS-ben az alacsony dózisú kapszaicin hordozóanyaga egy szilikon polimer mátrix, melyben a térhálósított szerkezetnek köszönhetően a hatóanyag egyenletesen oszlik el a tapaszban, így biztosítva annak egyenletes és hosszan tartó felszabadulását. Az innovatív hordozóanyagnak és az új típusú fájdalomcsillapító hatásmechanizmusnak köszönhetően számos előnye van a forgalomban lévő nagy dózisú tapaszokkal, ill. krémekkel szemben. Kiemelendő, hogy ezen előnyök az alacsony dózisú kapszaicinnek más hatóanyaggal történő kombinációja esetén is megmaradnak.

Mivel az alacsony dózisú kapszaicin a TRPV1 receptor tartós, alacsony intenzitású aktivációját okozza, és lokálisan értágító anyag felszabadulását váltja ki, így logikusan következik, hogy a gyulladt terület fokozódó vérellátása potenciálisan elősegítheti az egyéb fájdalomcsillapító anyagok (pl. NSAID-ok) felszívódását.

Kutatócsoportunk célja tehát az alacsony dózisú kapszaicin TTS továbbfejlesztése, melynek során a kapszaicint egy olyan NSAID-al tervezzük kombinálni, amelynek oldhatósága szilikonmátrixban apoláris vagy poláris oldószerrel jól szabályozható. Az alacsony dózisú kapszaicin és az NSAID-ok újszerű, egy tapaszban történő kombinációja egyedülálló, hiánypótló termék a fájdalomcsillapító készítmények piacán, amelyre óriási igény mutatkozik a neurológiai és reumatológiai betegellátásban. A TTS elkészítéséhez használt eszközök és módszerek az ipari gyártást modellezik, így az alkalmazott technológiák kisebb módosításokkal kisüzemi gyártáshoz is jól alkalmazhatók.

## 9. Irodalom jegyzék

- (1) A Review on Silicone Rubber / SpringerLink. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40009-013-0150-2> (accessed 2023-06-26).
- (2) Chen, D.; Yi, S.; Fang, P.; Zhong, Y.; Huang, C.; Wu, X. Synthesis and Characterization of Novel Room Temperature Vulcanized (RTV) Silicone Rubbers Using Octa[(Trimethoxysilyl)Ethyl]-POSS as Cross-Linker. *Reactive and Functional Polymers* **2011**, 71 (4), 502–511. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2010.12.010>.
- (3) Hron, P. Hydrophilisation of Silicone Rubber for Medical Applications. *Polymer International* **2003**, 52 (9), 1531–1539. <https://doi.org/10.1002/pi.1273>.
- (4) Witt, N.; Tang, Y.; Ye, L.; Fang, L. Silicone Rubber Nanocomposites Containing a Small Amount of Hybrid Fillers with Enhanced Electrical Sensitivity. *Materials & Design* **2013**, 45, 548–554. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2012.09.029>.
- (5) Bird, D.; Ravindra, N. M. Transdermal Drug Delivery and Patches—An Overview. *Med Devices Sens* **2020**, 3 (6). <https://doi.org/10.1002/mds3.10069>.
- (6) Sabbagh, F.; Kim, B. S. Recent Advances in Polymeric Transdermal Drug Delivery Systems. *Journal of Controlled Release* **2022**, 341, 132–146. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.11.025>.
- (7) Aliyar, H.; Schalaus, G. Recent Developments in Silicones for Topical and Transdermal Drug Delivery. *Therapeutic Delivery* **2015**, 6 (7), 827–839. <https://doi.org/10.4155/tde.15.39>.
- (8) Wang, Y.; Thakur, R.; Fan, Q.; Michniak, B. Transdermal Iontophoresis: Combination Strategies to Improve Transdermal Iontophoretic Drug Delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2005**, 60 (2), 179–191. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2004.12.008>.
- (9) Ita, K. Dissolving Microneedles for Transdermal Drug Delivery: Advances and Challenges. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **2017**, 93, 1116–1127. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.019>.
- (10) Wagner, Ö. Development of a New Silicon-Based Transdermal System. I. Study of Silicone Elastomers and Effect of Liquid Ingredients. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **1998**, 24 (3), 243–252. <https://doi.org/10.3109/03639049809085616>.
- (11) Pieńkowska, K.; Jamróiewicz, M.; Zebrowska, M.; Sznitowska, M.; Centkowska, K. Technology of an Adhesive Silicone Film as Drug Carrier in Transdermal Therapy. I: Analytical Methods Used for Characterization and Design of the Universal Elastomer Layers.

*Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* **2011**, *56*, 131–138.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2011.04.011>.

(12) Dineen, J.; Freeman, R. Autonomic Neuropathy. *Semin Neurol* **2015**, *35* (04), 458–468. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1558983>.

(13) Breivik, H.; Collett, B.; Ventafridda, V.; Cohen, R.; Gallacher, D. Survey of Chronic Pain in Europe: Prevalence, Impact on Daily Life, and Treatment. *European Journal of Pain* **2006**, *10* (4), 287–287. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>.

(14) Zhao, Y.; Biggs, T. D.; Xian, M. Hydrogen Sulfide (H<sub>2</sub>S) Releasing Agents: Chemistry and Biological Applications. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (80), 11788–11805. <https://doi.org/10.1039/C4CC00968A>.

(15) Powell, C. R.; Dillon, K. M.; Matson, J. B. A Review of Hydrogen Sulfide (H<sub>2</sub>S) Donors: Chemistry and Potential Therapeutic Applications. *Biochemical Pharmacology* **2018**, *149*, 110–123. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.11.014>.

(16) Guo, J.; Li, G.; Yang, L. Role of H<sub>2</sub>S in Pain: Growing Evidences of Mystification. *European Journal of Pharmacology* **2020**, *883*, 173322. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173322>.

(17) Anand, P.; Bley, K. Topical Capsaicin for Pain Management: Therapeutic Potential and Mechanisms of Action of the New High-Concentration Capsaicin 8% Patch. *British Journal of Anaesthesia* **2011**, *107* (4), 490–502. <https://doi.org/10.1093/bja/aer260>.

(18) Abrams, R. M. C.; Pedowitz, E. J.; Simpson, D. M. A Critical Review of the Capsaicin 8% Patch for the Treatment of Neuropathic Pain Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy of the Feet in Adults. *Expert Review of Neurotherapeutics* **2021**, *21* (3), 259–266. <https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1874920>.

(19) Tojo, K.; Sun, Y.; Ghannam, M.; Chien, Y. W. Simple Evaluation Method of Intrinsic Diffusivity for Membrane-Moderated Controlled Release. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **1985**, *11* (6–7), 1363–1371. <https://doi.org/10.3109/03639048509059868>.

(20) *Validation of a Static Franz Diffusion Cell System for In Vitro Permeation Studies* / *SpringerLink*. <https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-010-9522-9> (accessed 2023-06-26).

## 10. Publikációs jegyzék

### 10.1. Az értekezés alapját képező publikációk

László, S.; Hajna, Z.; Egyed, A.; Pintér, E.; Wagner, Ö. Development of a Silicone-Based Polymer Matrix as a Suitable Transdermal Therapeutic System for Diallyl Disulfide. *Pharmaceuticals* 2022, 15, 1182. <https://doi.org/10.3390/ph15101182>

IF: 5.215

László, S.; Bártai, I.Z.; Berkó, S.; Csányi, E.; Dombi, Á.; Pozsgai, G.; Bölskei, K.; Botz, L.; Wagner, Ö.; Pintér, E. Development of Capsaicin-Containing Analgesic Silicone-Based Transdermal Patches. *Pharmaceuticals* 2022, 15, 1279. <https://doi.org/10.3390/ph15101279>

IF: 5.215

### 10.2. Egyéb eredeti közlemények

Weisz E, Szűcs ZP, Farkas J, Grimm A, Rácz G, **László S** Ruttkay T (2022) Innovative artificial lesions to mimic difficult airway pathology in cadavers, supporting airway management training. *Trends in Anaesthesia and Critical Care* 44, pp. 43-48 <https://doi.org/10.1016/j.tacc.2022.04.009>

IF: 0.870

Nemes B, **László S**, Zsidó BZ, Hetényi C, Feher A, Papp F, Varga Z, Szőke É, Sándor Z and Pintér E (2023) Elucidation of the binding mode of organic polysulfides on the human TRPA1 receptor. *Front. Physiol.* 14:1180896. doi: 10.3389/fphys.2023.1180896

IF: 4.755

**Az értekezés alapját képező eredeti közlemények kumulatív impakt faktora: 10.43**

**Az összes publikáció kumulatív impakt faktora: 16.055**

### **10.3. Kongresszusi poszter prezentációk**

László Sz., Bártai I. Z. , Pozsgai G. , Wagner Ö. , Pintér E. Silicone based transdermal delivery system for diallyl disulfide X. Jubileumi Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia (IDK2021) Pécs, Magyarország 2021

László Sz., Bártai I. Z. , Pozsgai G. , Wagner Ö. , Pintér E. Silicone based transdermal delivery system for diallyl disulfide 6th World Congress on Hydrogen Sulfide in Biology & Medicine Budapest, Magyarország 2022

László Sz., Pozsgai G. , Wagner Ö. , Pintér E. Development of analgesic silicone-based transdermal patches, 3rd Regional Congress of Physiological Societies and the 5th Congress of Croatian Physiological Society Plitvice, Horvátország 2022

## 11. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném köszönetemet kifejezni témavezetőmnek, Dr. Pintér Erika professzor asszonynak, aki lehetőséget biztosított számomra az intézetben folyó kutatómunkához való csatlakozásra, és folyamatosan szakmailag és emberileg is mindig mellettem áll. Hálásan köszönöm neki, hogy lelkiismeretes témavezetésének köszönhetően megismerhettem a farmakológia tudományának szépségét, és elsajátíthattam tőle a tudományhoz szükséges tudást és készségeket.

Köszönettel tartozom társtémavezetőmnek, Dr. Wagner Ödön egyetemi docens úrnak, hogy hatalmas szakmai- és élettapasztalatával folyamatosan segítségemre volt, munkám során végig segített és támogatott.

Hálával tartozom „tiszteletbeli konzulensemnek”, Dr. Hajna Zsófiának, akihez mindig bátran fordulhattam, és akinek szakmai tanácsaira mindig számíthattam. Köszönöm neki, hogy pártatlan lelkesedésével, valamint a kutatómunka iránti szenvedélyes és állhatatos elkötelezettségével mindig új lendületet és hatékony segítséget tudott adni.

Továbbá szeretnék köszönetet mondani a Farmakológiai és Farmaoterápiai Intézetbeli munkatársaimnak, elsősorban Dr. Pozsgai Gábornak, hogy nagy tudásával és pártatlan éleslátásával folyamatosan segítségemre volt, és segített a helyes úton maradni.

Ezúton szeretném megköszönni a felmerülő farmakológiai és biológiai jellegű gyakorlati problémák megoldásában nyújtott folyamatos szakmai segítséget Göntér Kittinek, Dombi Ágnesnek és Dr. Batai István Zoárdnak.

Hálás köszönettel tartozom a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Vegyészmérnöki és Biomérnöki Karának Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszékének munkatársainak prof. Dr. Nyulászi László és Dr. Gyurcsányi Róbert tanszékvezető uraknak, hogy lehetővé tették számomra, hogy a technológiai és analitikai munkáimat tanszékükön végezhessem. Valamint köszönetemet szeretném kifejezni kollégáimnak, elsősorban laboratóriumi közvetlen kollégámnak, Dr. Kelemen Zsoltnak, hogy munkám során végig támogatott, még a diallil-diszulfidos kísérletek alatt is.

Ezúton szeretném megköszönni a felmerülő problémák megoldásában nyújtott folyamatos szakmai segítséget az SZAKT HPLC labor munkatársainak, valamint a Szegedi Tudomány Egyetem Munkatársainak, elsősorban Dr. Berkó Szilviának.

Végezetül, de nem utolsósorban hála illeti szeretett családomat, hogy mindvégig támogattak, a legnehezebb pillanatokban is.