

feczko_273_24

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**GYÓGYSZERMOLEKULÁK ÉS FÁZISVÁLTÓ HŐTÁROLÓ
ANYAGOK MIKROKAPSZULÁZÁSA POLIMEREKKEL**

Feczko Tivadar

HUN-REN Természettudományi Kutatóközpont, Anyag- és Környezetkémiai Intézet

Pannon Egyetem, Mérnöki Kar

**HUN
REN**



Veszprém

2025

BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

A mikrokapszulázást szilárd, folyékony vagy gáznemű anyagok 0,01-1000 μm mérettartományú részecskékké alakításaként definiálhatjuk hordozó és/vagy segédanyagok alkalmazásával vagy azok nélkül. A mikrokapszulázás célja lehet a mikrokapszulázandó anyag védelme, a környezettől való elkülönítése és számos alkalmazás esetében az aktív vegyület késleltetett, szabályozott és/vagy célzott felszabadítása a kapszulázó anyag szerkezete, fizikai és/vagy kémiai átalakulása vagy külső hatás (pH, hő, mechanikai hatás) révén. A mikrokapszulázás eredményeképpen létrejövő részecskék elvárt tulajdonságai természetesen alkalmazásfüggők. A gyógyszertechnológiában, az illatanyagok, növényvédőszer vagy műtrágyák mikrokapszulázása esetében általában a szabályozott hatóanyag-leadás a cél, míg pl. a festékek öngyógyító mikrokapszulái esetében az aktív komponens mechanikai behatásra azonnal bekövetkező felszabadítása a kívánatos. A fázisváltó hőtároló anyagok esetében ezzel szemben a tökéletesen záró és a külső hatásoknak leginkább ellenálló héj tekinthető ideálisnak.

A dolgozatomban vizsgált két alkalmazási terület bár egymástól merőben eltérő céllal állít elő mikro- és nanorészecskéket, azonban számos közös jellegzetesség köti azokat össze. Egyfelől mindkét esetben az általunk alkalmazott előállítási módszerek között szerepeltek az emulzió - oldószer elpárologtatás különböző módszerei. Másrészt mind a gyógyszerhatóanyagok, mind a fázisváltó hőtároló anyagok kapszulázó anyagként nagyjából szintetikus polimereket alkalmaztunk. Kiemelem még, hogy az előbb említett közös vonásokhoz kapcsolódóan az előállított részecskerendszerek fiziko-kémiai vizsgálatai is kapcsot jelentenek a két szakterület között, hiszen a méretet, morfológiát, összetételt és a termikus tulajdonságokat általában ugyanazokkal a technikákkal elemeztük a felhasználási céltól függetlenül.

Biológiailag lebontható és biokompatibilis polimerekkel elsősorban egyszerű vagy összetett emulzió - oldószer elpárologtatás (kisebb részben nanoprecipitáció) módszerével parenterális alkalmazásra egyfelől fehérje típusú hatóanyagokat, másfelől kemoterapeutikumot tartalmazó nanorészecskéket állítottunk elő. A porlasztva szárítás sokrétűen felhasználható eljárás gyógyszermolekulák különböző por alakú formulációinak előállítására, melyek alkalmasak stabil formában eltartható, megfelelő kioldódási profillal rendelkező szilárd vagy félszilárd beviteli formák kialakítására. A porlasztva szárítás alkalmazásával oldatokból vagy szuszpenziókból állítottunk elő mikrokapszulázott termékeket. A metronidazol oldatból történő porlasztva szárítása esetében a cél az volt, hogy megismerjük a műveleti paraméterek és az összetétel-változók hatását a porlasztva szárítással előállított szubmikron vagy mikrométer mérettartományú metronidazol-polimer szilárd diszperziók szerkezetére. A porlasztva szárítást metronidazol nanoszuszpenziójának stabilizálására is alkalmaztuk. A levocetirizin-dihidroklorid antihisztamin hatóanyaggal végzett kísérletek során a jelenleg forgalomban lévő orális (tabletta és csepp) formák helyett nazális és dermális alkalmazásra szánt termékek előállítását tűztük ki célul a dózis és a mellékhatások csökkentése érdekében. Valsartan

vérnyomáscsökkentő hatóanyagból polimer hordozókkal létrehozott nanoszuszpenzióból porlasztva szárítással orálisan alkalmazható jól kezelhető porformátumot hoztunk létre.

A megújuló hőenergia (napenergia, geotermikus energia) és az ipari tevékenység során képződő hulladékhő, valamint a háztartási berendezésekből távozó hőenergia visszanyerése jelenleg elhanyagolható mértékű, mivel ezek az energiaforrások általában nem a megfelelő időpontban és helyen állnak rendelkezésre. Ahhoz, hogy ezek az ipari, mezőgazdasági, vagy háztartási energiafelhasználásban megjelenhessenek, az időszakosan rendelkezésre álló hőenergiát gazdaságosan szükséges tárolni. Az energiafelhasználás egy jelentős része épületek fűtésére és hűtésére fordítódik, melynek csökkentése alapvető gazdasági és társadalmi érdek. A fázisváltó hőtároló anyagok épületszerkezetekben a hőmérséklet-ingadozás mérséklésével, valamint a napsugárzásból származó hőmennyiségek átmeneti tárolásával és hasznosításával számottevő mértékben csökkenthetik az épületek klimatizálási energiafelhasználását és javíthatják az ott élők komfortérzetét.

A fázisváltó hőtároló anyagok (PCM-ek) mikrokapszulázási vizsgálatának elsődleges célja biológiai eredetű fázisváltó anyagokból és hordozó anyagból létrehozott környezetbarát, hosszú időn át mechanikailag stabil, maximális hőtároló kapacitással, hővezetési és hőátadási tulajdonságokkal bíró, a környezeti hatásoknak ellenálló hőtároló mikrokapszulák kifejlesztése és elemzése, továbbá az előállítási technológia méretnövelése volt. Kalcium-alginát-PCM maghéj szerkezetű mikrokapszulák létrehozására új eljárást fejlesztettünk, mely egymást követő emulzifikálási, ionos keresztkötési és hőkezelési lépésekből áll. Szintén biológiailag lebontható etil-cellulóz polimerrel – melyet korábban PCM mikrokapszulázására nem használtak – 3-szintű, 3 faktoros Box-Behnken kísérlettervezéssel optimalizált emulzió - oldószer elpárologtatás módszerével állítottunk elő, továbbá modellszámításokkal előre megjósoltuk a részecskék morfológiáját. Célul tűzttem még ki olyan új típusú pórusos polimer hordozóban fázis stabilizált formában PCM-et tartalmazó, szilika nanorészecskékkel borított mikrokapszulák előállítását és vizsgálatát, melyek nagyarányban és szivárgásmentesen képesek fázisváltó hőtároló anyagot magukba zárni. További fő célom volt olyan fázisváltó hőtároló polimer mikrokapszulák léptéknövelt előállítása, melyek épületek szerkezeti elemeiben a hőmérséklet-ingadozás kiegyenlítésével hozzájárulnak az épület hatékonyabb energetikai üzemeltetéséhez és a komfortérzet javításához. Ennek érdekében szintetikus polimer poli(metil-metakrilát) - PCM mikrokapszulákat szuszpenziós polimerizáció módszerével állítottunk elő.

VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

A gyógyszerhordozó rendszerek szemcseméret eloszlásának meghatározására a nanorészecskék esetében a foton korrelációs spektroszkópiát, míg a mikrorészecskék esetében a lézer diffrakció elvén alapuló vizsgálatot alkalmaztuk. Az említett módszereken túl, a méret és a morfológia képalkotó vizsgálatára alkalmas pásztázó és transzmissziós elektronmikroszkópos technikákat is segítségül hívtuk. Nanoszemcséknél a zéta potenciál elemzés az esetleges elektrosztatikus stabilizálásról adott információt. A hatóanyag-tartalom meghatározása, ami esetünkben UV-vis spektrofotometria, illetve HPLC technikákkal történt, a méret követelményekkel együtt már leszűkítette a további vizsgálatoknak alávétendő minták számát. A részecskeméretet tekintve a nanorészecskék esetében a <220 nm mérettartományba eső részecskék szűrővel sterilizálhatók és a parenterális alkalmazásra a leginkább megfelelőek. A szakirodalomban is leginkább elterjedt polidiszperzitás index (PdI) <0,2 értékkel jellemezhető részecskéket tekintettük monodiszperz méreteloszlásúnak.

A létrehozott nanorészecskék funkcionálizálására amid kötést létesítő karbodiimid kapcsoló reagenst vagy α -maleimidohexánsav- ω -NHS PEG bifunkciós keresztkötő ágenszt alkalmaztunk. A részecskék hatóanyag-felszabadítását *in vitro* vizsgálatokban követtük. A porlasztva szárítás technikájával létrehozott hatóanyag-hordozó mikrorészecskék szerkezetét rendszerint differenciál pásztázó kalorimetriával (DSC) és röntgen diffrakció (XRD) módszerével is kutattuk. Kémiai laboratóriumainkban és az intézeteinkben elérhető technikákon túl egyes előállított rendszereinket az együttműködő partnereink segítségével *ex vivo* és/vagy *in vivo* kísérletekben is teszteltük.

A PCM-et tartalmazó, 1 mm-nél nagyobb kapszulák méretének vizsgálatára optikai mikroszkópos, a mikrorészecskék méreteloszlásának meghatározására lézer diffrakciós analízis szolgált. A pásztázó elektronmikroszkópia a méret mellett a morfológia megjelenítését is lehetővé tette. Az összetevők és funkcionális segédanyagok azonosítására Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópia (FTIR), röntgen-fotoelektron spektroszkópia (XPS) és induktív csatolású plazma tömegspektrometria (ICP-MS) technikákat alkalmaztunk. Az emulzió - oldószer elpárologtatás módszerével létrehozott mikrokapszulák morfológiáját a függő csepp módszerrel meghatározott határfelületi feszültségekből számolható szétterülési együtthatók segítségével jeleztük előre. A hőtároló mikrokapszulák termikus viselkedésének és stabilitásának analízisére termogravimetria (TG) és DSC módszereket alkalmaztunk. A funkcionalizált, biológiai eredetű kalcium-alginát-PCM kapszulák antibakteriális és gombaölő hatását *in vitro* eljárásokban teszteltük.

ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

GYÓGYSZERHORDOZÓ POLIMER NANO- ÉS MIKRORÉSZECSKÉK**1. Humán szérum albumin (HSA) modell hatóanyagot és vas-oxid nanorészecskéket tartalmazó poli(tejsav-glikolsav) (PLGA) nanoteranosztikumok előállításának kidolgozása [K1-K3].**

HSA fehérje típusú modell hatóanyagot magnetit mágneses nanorészecskékkel PLGA kopolimerrel együttesen mikrokapszulázva, összetett emulzió - oldószer elpárologtatás módszerével nanoteranosztikumot elsőként állítottunk elő. A nanorészecskék méretét és hatóanyag kapszulázási hatékonyságát optimalizáltuk. A részecskeméret szempontjából célul kitűzött szűrővel sterilizálható részecskeméretet ($<0,22\ \mu\text{m}$) és a magas ($>90\%$) kapszulázási hatékonyságot az eljárás matematikai optimalizálásával, Box-Behnken kísérlettervezéssel és statisztikai értékeléssel értük el. A nanoteranosztikum vérbeli tartózkodási idejének növelése érdekében poloxamer amfifil vegyületet adszorbeáltunk a nanorészecskék hidrofób felületére, amely által azokon a szérum fehérje adszorpciót 50%-kal csökkentettük.

2. Nyújtott hatóanyag-leadású interferon típusú hatóanyagokat tartalmazó biokompatibilis polimer nanorészecskék fejlesztése [K4, K5].

2.1. Hepatitis kezelésére használt interferon-alfa (IFN- α) és pegilált IFN- α fehérje típusú hatóanyagokat elsőként mikrokapszuláztunk injekciós készítményben alkalmazható kis méretű (térfogat szerinti átlag méret: 104-129 nm), szűk méreteloszlású ($\text{PDI}=0,110\text{-}0,160$) és magas kapszulázási hatékonyságú (78,2-90,6%) PLGA és pegilált PLGA polimer nanorészecskékkel összetett emulzió - oldószer elpárologtatás módszerével. Bizonyítottam, hogy az *in vitro* kioldódási vizsgálatoknál a vér szimulálására gyakran alkalmazott pH=7,4 PBS puffer a vérplazma fehérjével stabilizálódó IFN- α hatóanyag esetén a vérplazmában tapasztalttól nagymértékben eltérő hatóanyag felszabadulási profilt mutat. Vérplazmában mind a négy készítmény a 16 napon át folytatott *in vitro* vizsgálatban közel egyenletes koncentrációsintet tartott fenn, maximálisan a PBS-hez képest hozzávetőleg egy nagyságrenddel nagyobb értéken.

2.2. A szklerózis multiplex kezelésére használt IFN- β hatóanyagot emulzió - oldószer elpárologtatás módszerével mikrokapszuláztuk. PLGA-humán IFN- β és PEG-PLGA-humán IFN- β nanorészecskéket $>95\%$ kapszulázási hatékonysággal és 150–165 nm térfogat szerinti átlag szemcsemérettel állítottunk elő. Kioldási vizsgálatokban igazolást nyert, hogy az előállított nanorészecskék minimum egy héten át képesek nyújtott IFN- β hatóanyag-leadást biztosítani humán vérplazmában *in vitro* körülmények között. Az IFN- β -t tartalmazó PLGA és PEG-PLGA nanorészecskék hepatocitákban *in vitro* körülmények között nem bizonyultak citotoxikusnak, azonban *in vivo* állatkísérletekben enyhe vesetoxicitási tüneteket okoztak.

3. Idegnövekedési faktort (NGF) és vas-oxid nanorészecskéket tartalmazó nanoteranosztikum előállítása és funkcionálizálása a vér-agy gáton való átjutás érdekében [K6].

Deszolvatáció módszerével HSA nanorészecskékkel diagnosztikus vas-oxid nanorészecskéket és NGF terápiás fehérjét együttesen mikrokapszuláztam. A kifejlesztett hosszú tárolási stabilitású nanoteranosztikumot ApoE3 fehérjével funkcionálizáltam PEG-et tartalmazó keresztkötő reagenssel a vér-agy gáton való penetráció és a vérbeli tartózkodási idő fokozása érdekében. A nanoteranosztikum *in vitro* vér-agy gát modellen hatékony penetrációt mutatott. Az újonnan fejlesztett nanoteranosztikum *in vitro* aktivitása neurit növesztési kísérletekben PC12 mellékvesevelő-daganat sejteken, az *in vivo* hatékonysága állatkísérletekben tranziens középső agyi artéria elzáródás modellen nyert igazolást.

4. Szorafenib kemoterapeutikum mikrokapszulázása biokompatibilis polimerekkel [K7, K8].

Szorafenib hatóanyagot új típusú, metatézissel szintetizált, vízben nem oldódó polivinil-alkohol polimerrel (PVA-5) nanoprecipitációs eljárásban mikrokapszuláztunk. Bizonyítottam, hogy a kristályos hatóanyag a mikrokapszulázás hatására a polimer hordozó mátrixban nanokristályokká alakult. Szorafenib hatóanyaggal, kétféle PLGA és egy PEG-PLGA kapszulázó polimerrel teranosztikus nanorészecskéket emulziós módszerekkel állítottam elő magas szorafenib-tartalommal (8,9-12,0%) és kapszulázási hatékonysággal (70,4-78,8%). Igazoltam, hogy a nanorészecskék felületét polietilén-iminnel borítva, a szabad amino csoportokhoz Gd-DTPA kontrasztanyagot kötve erős MR jelet mutató diagnosztikus nanoanyagot fejlesztettem. *In vitro* hatóanyag kioldódási vizsgálatban a nanokristályos szorafenib egy nap alatt felszabadult a PVA-5 nanorészecskékből. Ezzel szemben, bár a PLGA polimerrel kapszulázott szorafenib is teljes mértékben nanokristályos állapotú, több napon át tartó nyújtott, míg a nanokristályos és amorf hatóanyagot is tartalmazó PEG-PLGA polimerben bezárt hatóanyag még inkább elnyújtott kioldódással jellemezhető.

5. Biokompatibilis polimer részecskék előállítása porlasztva szárítással [K9-K13].

5.1. Porlasztva szárítással metronidazol hatóanyagot tartalmazó biokompatibilis polimer mikrorészecskék előállításának kidolgozása.

Metronidazol hatóanyagot porlasztva szárítás módszerével oldatokból hidroxipropil-metilcellulóz (HPMC) és polivinil-pirrolidon (PVP) polimerekkel mikrokapszuláztunk. Bebizonyítottuk, hogy a hordozóanyagok alkalmazása a hatóanyag kristálméretének, és ennek következtében az olvadáspontjának csökkenéséhez vezetett. Az olvadáspont csökkenést az XRD-n tapasztalt csúcshézagok is alátámasztotta. A DSC, XRD és TEM analízis eredményeit figyelembe véve megállapítottuk, hogy a porlasztva szárítással HPMC vagy PVP hordozóanyaggal előállított metronidazol-polimer mikrorészecskék nanostrukturált szilárd diszperziók, amelyekben a hatóanyag nanokristályok és molekulárisan diszpergált formában volt jelen az amorf polimer mátrixban.

A polikationos protonált kitozán polimerrel nanorészecskékké önszerveződő multianionos metronidazol-4-szulfonatokalix[4]arén (SCX4) komplexek szuszpenzióját HPMC polimer

segédanyaggal porlasztva szárítottuk szilárd mikrorészecskék előállítása érdekében. A keletkező szilárd diszperzióban a DSC és XRD analízis szerint a nanorészecskét is tartalmazó HPMC polimer mátrix a metronidazolt részben kristályos, részben molekulárisan diszpergált formában tartalmazta. Megmutattuk, hogy a metronidazol-SCX4-kitozán nanorészecske-szuszpenzióból szárított termékben a hatóanyag lényegesen magasabb arányban volt jelen molekulárisan diszpergált állapotban, mint a metronidazol és HPMC oldatából porlasztva szárított termékben, ami az azonos pozitív töltésű kitozán-metronidazol-SCX4 komplexek és a metronidazol elektrosztatikus taszításának, valamint a metronidazol számára elérhető kisebb mennyiségű kloridionoknak köszönhető.

5.2. Porlasztva szárítással levocetirizin-dihidroklorid hatóanyagot tartalmazó biokompatibilis polimer mikrorészecskék előállításának kidolgozása nazális alkalmazásra.

A levocetirizin antihisztamin porlasztva szárítását háromféle mukoadhezív polimer segédanyaggal valósítottuk meg nazálisan alkalmazható porok előállításának céljából. A hatóanyag eredetileg 55,9 µm átlagméretű szemcséit a hordozóanyagokkal történő porlasztva szárítással 2,4 - 29,8 µm átlag átmérőjű, gömb alakú mikrorészecskékké alakítottuk. Az XRD vizsgálatok alapján megállapítottuk, hogy a porlasztva szárított termékekben az amorf polimerben a hatóanyag is amorf formában volt jelen. A levocetirizin a porlasztva szárított termékekből kioldódási vizsgálatokban azonnal felszabadult, hasonlóan a kiindulási hatóanyaghoz, aminek fontos szerepe van, mivel az orrnyálkahártya 10-15 percenként mukociliáris tisztulással megújul.

5.3. Porlasztva szárítással levocetirizin-dihidroklorid hatóanyagot tartalmazó biokompatibilis polimer mikrorészecskék előállításának kidolgozása dermális alkalmazásra.

A HPMC polimer hordozóval porlasztva szárított levocetirizint oleogélben diszpergáltuk topikális készítmény fejlesztése céljából. Az oleogélben aggregálódás nélkül diszpergálható szilárd halmazállapotú HPMC-levocetirizin mikrorészecskék ex vivo penetrációs vizsgálatokban az emberi hasi bőr epidermiszében és a felső dermiszben dúsultak a Raman-mikroszkópos korrelációs térképezés tanúsága szerint. Mentol penetrációfokozó hatására a készítmény nagyrészt a felső dermisz rétegében koncentrált, ami az elvárt hatás szempontjából előnyös. A formuláció krotonolajjal kiváltott fülödéma egérmodellen végzett vizsgálatokban a kereskedelmi forgalomban kapható Fenistil gélhez hasonló gyulladáscsökkentő hatékonyságot mutatott. A fejlesztett készítményünk és a mentol penetrációfokozó együttes alkalmazásával a Fenistil pozitív kontrollhoz hasonló hatás eléréséhez szükséges dózist a 25%-ára csökkentettük.

5.4. Porlasztva szárítással valsartan hatóanyagot tartalmazó biokompatibilis polimer mikrorészecskék előállításának kidolgozása orális alkalmazásra.

O/v emulzió - oldószer elpárologtatás módszerével etil-cellulóz-valsartan és poli(metil-metakrilát)-valsartan nanorészecskéket első alkalommal állítottunk elő, melyek kísérleti paramétereit Box-Behnken kísérlettervezéssel és statisztikai értékeléssel optimalizáltuk. A

magas kapszulázási hatékonysággal (>90%) és monodiszperz méreteloszlással jellemezhető polimer nanorészecskéket porlasztva szárítással szilárd formulációvá alakítottuk. Az eredetileg kristályos és amorf fázist is tartalmazó hatóanyag a formulálás során amorf formába került. Az etil-cellulóz kismértékben fokozta, míg a poli(metil-metakrilát) lassította a hatóanyag felszabadulását a gasztrointesztinális körülményeket modellező dialízis membrános kioldódási vizsgálatban.

LÁTENS HŐTÁROLÓ ANYAGOK MIKROKAPSZULÁZÁSA

6. Kalcium-alginát héjú, mag-héj szerkezetű szerves hőtároló anyagot (paraffint, zsírsav elegyet vagy zsírsav-észtert) tartalmazó kapszulák előállítása [K14-K18].

6.1. Emulzifikálás, ionos keresztkötés és hőkezelési lépésekből álló új eljárást dolgoztunk ki szerves fázisváltó hőtároló anyagot tartalmazó kalcium-alginát mag-héj szerkezetű kapszulák előállítására, mely módszer jelenleg is magyar szabadalmi védetség alatt áll [K14]. Box-Behnken kísérlettervezéssel és statisztikai értékeléssel igazoltuk, hogy a három legfontosabb műveleti paraméter, a nátrium-alginát és a kalcium-klorid koncentrációja, illetve a mag szemcsék és azokra rétegzett nátrium-alginát oldat érintkeztetési ideje szignifikáns hatással van a kapszulák PCM tartalmára és a méretükre. A kis viszkozitású (14 mPa·s) nátrium-alginát alkalmazásával maximálisan 48% (m/m) paraffin tartalmú kapszulák jöttek létre, ezzel szemben nagy viszkozitású (950 mPa·s) nátrium-algináttal a kapszulák PCM tartalma 81,5% (m/m)-ra nőtt megfelelő mechanikai stabilitású héj képződésével. A hőtároló kapszulák 1000 fűtési-hűtési ciklus után sem vesztek a látens entalpiaváltozásukból, ezáltal igazolva a szivárgásmentes héj kialakulását.

6.2. Az eredetileg paraffin mikrokapszulázására kidolgozott eljárást kókuszolaj PCM-re is alkalmaztuk, ezáltal teljes összetételében természetes, megújuló forrásból származó hőtároló kapszulákat hoztunk létre. Kókuszolaj esetében a paraffinra optimalizált eljárással hasonlóan magas (81,1%, m/m) PCM tartalmat értünk el, amit a kémiai extrakció mellett a DSC vizsgálatok is igazoltak. Kókuszolajat mikrokapszulázva a paraffinnal létrehozott kalcium-alginát kapszulák méretéhez és morfológiájához hasonló részecskék keletkeztek, melyek héját környezetbarát redukálószerrel előállított ezüst nanorészecskékkel funkcionálisztuk. Gravimetriás és DSC analízissel is bizonyítottuk, hogy a magas kókuszolaj-tartalom (> 80%, m/m) és az ennek megfelelő entalpiaváltozás az ezüst nanorészecskék jelenlétében sem csökkent, és 200 fűtési-hűtési ciklus után is változatlan maradt, igazolva a jól záró, tartós kalcium-alginát héj képződését. Bizonyítottuk, hogy az ezüst nanorészecskékkel funkcionáliszt kapszulák koncentrációfüggő oligodinamikus hatást fejtettek ki baktérium törzsön és penészgomba törzseken.

6.3. Hűtési célú felhasználásra a szintén megújuló forrásból származó oktil-laurát zsírsav észter típusú PCM-et a fent leírt eljárással mag-héj szerkezetű kalcium-alginát kapszulákba zártuk, és ezüst nanorészecskékkel funkcionálisztuk azokat. 71,0% (m/m) PCM tartalmat és ennek megfelelően magas látens entalpiaváltozást értünk el a kapszulákban, ami DSC elemzés tanúsága szerint a ciklikus hőterhelési vizsgálat során sem csökkent, igazolva a kapszulák tartósságát.

7. Szerves PCM-eket (paraffin, zsíralkohol) tartalmazó szintetikus polimer mikrorészecskék előállítása [K19-K22].

7.1. Etil-cellulóz héjjal bevont n-hexadekán PCM hőtároló mikrokapszulákat emulzió - oldószer elpárolgatás módszerével első ízben állítottunk elő. A felületi feszültség mérésével és a szétterülési együttható számításával előre becsültük a létrejövő kapszulák várható szerkezetét. A számításokkal összhangban kísérletekben bizonyítottuk, hogy a polimetakrilsav Na-só emulgeátor jelenlétében alakult ki a megfelelően záró mag-héj szerkezet, míg a másik két alkalmazott felületaktív anyag (polivinil-alkohol és poliszorbát 80) jelenlétében létrejövő pórusos héj a PCM jelentős szivárgásához vezetett, amit a gyorsított hőterhelési vizsgálatok (1000 fűtési-hűtési ciklus) után végzett DSC vizsgálatok is igazoltak.

7.2. Szuszpenziós gyökös polimerizációval létrehozott pórusos polietilén-dimetakrilát (PEDMA) és poli(glicidil-metakrilát-etilén-dimetakrilát) polimer mikrorészecskéket először alkalmaztunk paraffin és 1-hexadekanol PCM-ek fázis-stabilizálására. A fázis-stabilizált mikrokapszulákat szilika nanorészecskékből képezett héjjal borítva magas PCM-tartalmú (40-65%) hibrid (szervetlen-szerves) mikrokapszulákat állítottunk elő. TG vizsgálatokban igazoltuk a szilika nanorészecskékkal borított PCM-et tartalmazó PEDMA mikrorészecskék fokozott hőellenállását. A polimer mikrokapszulák 1000 fűtési-hűtési ciklus után is megőrizték a magas látens entalpiaváltozásukat bizonyítva ezzel a szilika héjjal való szivárgásmentes borítottságukat.

7.3. Paraffin PCM-et szuszpenziós polimerizációval poli(metil-metakrilát) héjú mikrokapszulákba foglaltunk. A mikrokapszulák méretnövelt előállítása után azokat nagyarányban (21,1% m/m) gipszvakolat anyagába keverve, megnövelt látens hőkapacitású épületpaneleket hoztunk létre.

Az értekezés alapját képező közlemények (PhD fokozatszerzés óta)

*** levelező szerző**

K1- Shubhra, Q.T.H.*, Kardos, A.F., **Feczko. T.**, Mackova, H., Horák, D., Tóth, J., Dósa, G., Gyenis, J. Co-encapsulation of human serum albumin and superparamagnetic iron oxide in PLGA nanoparticles: Part I. Effect of process variables on the mean size. *J. Microencaps.*, 31 (2014) 147-155.

IF: 1,585; Q2; Hiv: 8

K2- Shubhra, Q.T.H.*, **Feczko. T.**, Kardos, A.F., Mackova, H., Horák, D., Tóth, J., Dósa, G., Gyenis, J. Co-encapsulation of human serum albumin and superparamagnetic iron oxide in *PLGA nanoparticles: Part II. . Effect of process variables on protein model drug encapsulation efficiency. *J. Microencaps.*, 31 (2014) 156-165.

IF: 1,585; Q2; Hiv: 12

K3- Shubhra, Q.T.H.*, Tóth, J., Gyenis, J., **Feczko, T.** Surface Modification of HSA Containing Magnetic PLGA Nanoparticles by Poloxamer to Decrease Plasma Protein Adsorption. *Colloids Surf. B*, 122 (2014) 529-536.

IF: 4,152; Q1; Hiv: 41

K4- **Feczko, T.***, Fodor-Kardos, A., Sivakumaran, M., Shubhra, Q.T.H. In vitro IFN- α release from IFN- α - and pegylated IFN- α -loaded poly(lactic-coglycolic acid) and pegylated poly(lactic-coglycolic acid) nanoparticles. *Nanomedicine*, 11 (2016) 2029-2034.

IF: 4,727; Q1; Hiv: 22

K5- Fodor-Kardos, A., Kiss Á.F., Monostory, K., **Feczko, T.***: Sustained in vitro interferon-beta release and in vivo toxicity of PLGA and PEG-PLGA nanoparticles *RSC Adv.*, 10 (2020) 15893.

IF: 3,361; Q1; Hiv: 28

K6- **Feczko, T.**, Piiper, A., Ansar, S., Blixt, F.W., Ashtikar, M., Schiffmann, S., Ulshöfer, T., Parnham, M., Lellouche, J.P., Harel, Y., Israel, L.L., Wacker, M.G.* Stimulating brain recovery after stroke using theranostic albumin nanocarriers loaded with nerve growth factor in combination therapy. *J. Control. Release*, 293 (2019) 63-72.

IF: 7,727; D1; Hiv: 27

K7- **Feczko, T.**, Merza, G., Babos, Gy., Varga, B., Gyetvai, E., Trif, L., Kovács, E., Tuba*, R. Preparation of cubic-shaped sorafenib-loaded nanocomposite using well-defined poly(vinyl alcohol alt-propenylene) copolymer. *Int. J. Pharm.*, 562 (2019) 333–341.

IF: 4,845; D1; Hiv: 4

K8- **Feczko, T.***, Piiper, A., Pleli, T., Schmithals, C., Denk, D., Hehlhans, S., Rödel, F., Vogl, T.J., Wacker, M.G. Theranostic sorafenib-loaded polymeric nanocarriers manufactured by enhanced gadolinium conjugation techniques. *Pharmaceutics* 11 (2019) 489.

IF: 4,421; Q1; Hiv: 13

K9- Mirankó, M., Trif, L., Tóth, J.*, **Feczko, T.** Nanostructured micronized solid dispersion of crystalline-amorphous metronidazole embedded in amorphous polymer matrix prepared by nano spray drying. *Adv. Powder Techn.*, 32 (2021) 2621-2633.

IF: 4,969; Q1; Hiv: 8

K10- Mirankó, M.; Megyesi, M.; Miskolczy, Z.; Tóth, J.; **Feczkó, T.***; Biczók, L.* Encapsulation of Metronidazole in Biocompatible Macrocycles and Structural Characterization of Its Nano Spray-Dried Nanostructured Composite. *Molecules* 26 (2021) 7335.

IF: 4,927; Q1; Hiv: 4

K11- Mirankó, M.; Tóth, J.; Bartos, C.; Ambrus, R.; **Feczkó, T.*** Nano-Spray-Dried Levocetirizine Dihydrochloride with Mucoadhesive Carriers and Cyclodextrins for Nasal Administration. *Pharmaceutics*, 15 (2023) 317.

IF: 4,9; Q1; Hiv: 7

K12- Mirankó, M.; Tóth, J.; Fodor-Kardos, A.; Móricz, K.; Szenes-Nagy, A.B.; Gácsi, A.; Spait, T.; Gyenis, J.; **Feczkó, T.*** Topical Formulation of Nano Spray-Dried Levocetirizine Dihydrochloride against Allergic Edema. *Pharmaceutics* 14 (2022) 2577.

IF: 5,4; Q1; Hiv: 2

K13- Hajba-Horváth, E., Biró, E., Mirankó, M., Fodor-Kardos, A., Trif, L., **Feczkó, T.*** Preparation and in vitro characterization of valsartan-loaded ethyl cellulose and poly(methyl methacrylate) nanoparticles. *RSC Adv.*, 10 (2020) 43915.

IF: 3,361; Q1; Hiv: 11

K14- **Feczkó, T.**; Fodorné, Kardos A.; Gyenis, J.; Németh, B.; Szemesné, Németh Á.; Tóth, J. Kongruens fázisváltást biztosító hőtároló mikrokapszulák, eljárás előállításukra és alkalmazásuk 2300796, Benyújtás éve (szabadalom): 2014, Ügyszám: P1400593, Benyújtás országa: Magyarország.

K15- Németh, B., Németh, Á.S., Tóth, J., Fodor-Kardos, A., Gyenis, J., **Feczkó, T.*** Consolidated microcapsules with double alginate shell containing paraffin for latent heat storage. *Sol. Energy Mater. Sol. Cells*, 143 (2015) 397–405.

IF: 4,732 D1; Hiv: 29

K16- Németh, B., Németh, S.Á., Ujhidy, A., Tóth, J., Trif, L., Gyenis, J., **Feczkó, T.*** Fully bio-originated latent heat storing calcium alginate microcapsules with high coconut oil loading. *Solar Energy*, 170 (2018) 405-414.

IF: 4,674; Q1; Hiv: 36

K17- Németh, B., Németh, Á.S., Ujhidy, A., Tóth, J., Trif, L., Jankovics, H., Kriszt, B., Dobolyi, C., May, Z., Gyenis, J., **Feczkó, T.***: Antimicrobial functionalization of Ca alginate-coconut oil latent heat storing microcapsules by Ag nanoparticles. *Int. J. Energy Res.*, 44 (2020).

IF: 5,164; Q2; Hiv: 8

K18- Hajba-Horvath, E; Nemeth, B; Trif, L; May, Z; Jakab, M; Fodor-Kardos, A; **Feczko, T.*** Low temperature energy storage by bio-originated calcium alginate-octyl laurate microcapsules. *J. Therm. Anal. Calorim.*, 147 (2022) 13151–13160.

IF: 4,4; Q1; Hiv: 5

K19- Feczko, T.*, Kardos A. F., Németh, B., Trif, L., Gyenis, J. Microencapsulation of n-hexadecane phase change material by ethyl cellulose polymer. *Polym. Bull.*, 71 (2014) 3289-3304.

IF: 1,438; Q2; Hiv: 29

K20- Feczko, T.*, Trif, L., Horak, D. Latent heat storage by silica-coated polymer beads containing organic phase change materials. *Solar Energy*, 132 (2016) 405-414.

IF: 4,018; Q1; Hiv: 41

K21- Feczko, T.*, Trif, L., Németh, B., Horak, D. Silica-coated poly(glycidyl methacrylate-ethylene dimethacrylate) beads containing organic phase change materials. *Thermochimica Acta*, 641 (2016) 24-28.

IF: 2,236; Q2; Hiv: 13

K22- Németh, B., Ujhidy, A., Tóth, J., Gyenis, J., **Feczko T.***: Testing of microencapsulated phase-change heat storage in experimental model houses under winter weather conditions. *Build. Environ.*, 204 (2021) 108119.

IF: 7,093; D1; Hiv: 23