

A BETEGSÉGSPECIFIKUS MIKROKÖRNYEZET SZEREPE A BIODEGRADÁBILIS POLIMER VIVŐRENDSZEREK TERVEZÉSÉBEN

Doktori értekezés tézislevele

Dr. Dinya Mariann

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola
Gyógyszertudományok és Egészségügyi Technológiák Tagozat



Konzulens:

Dr. Mórotz Gábor, Ph.D., tudományos
munkatárs

Hivatalos bírálók:

Dr. Lengyel Miléna, Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Molnár László, Ph.D., egyetemi docens

Komplex vizsga
szakmai bizottság
elnöke:

Dr. Tekes Kornélia DSc, egyetemi tanár

tagok:

Dr. Satory Éva, DSc, egyetemi tanár
Dr. Kata Mihály, DSc, egyetemi tanár

Budapest

2026

Bevezetés

A célzott és szabályozott hatóanyagleadás hatékonyságát döntően meghatározza, hogy a vivőrendszer mennyiben illeszkedik ahhoz a lokális biokémiai és fizikai-kémiai közeghez, amelyben aktiválódnia, stabilnak maradnia és a hatóanyagot felszabadítania kell. A biodegradábilis polimer vivőrendszerek fejlesztésében ezért egyre nagyobb jelentősége van annak, hogy a polimerválasztás ne csupán általános anyagtani vagy technológiai megfontolásokon, hanem a célbetegség által létrehozott kóros mikrokörnyezet sajátosságain alapuljon.

A jelen értekezés központi felvetése szerint a kóros mikrokörnyezet nem a betegség passzív háttere, hanem a formulálási döntések egyik elsődleges szervezőelve. A pH, a redoxállapot, az enzimaktivitás, az ionviszonyok, a mikrobiális hatások, valamint egyes indikációkban a mechanikai és áramlási tényezők közvetlenül befolyásolhatják a polimerduzzadást, a degradációt, a retenciót és a felszabadulási kinetikát.

A disszertáció korábbi saját kísérletes, humán és állatkísérletes eredményeket, valamint 65 preklinikai in vivo vizsgálat strukturált feldolgozását kapcsolja össze. A cél nem egyes vivőrendszerek rangsorolása, hanem annak feltárása volt, hogy a sikeres polimerrendszerek mögött felismerhetők-e betegségsspecifikus, visszatérő polimer-trigger mintázatok.

A munka újdonsága abban áll, hogy a polimerválasztást nem izolált formulációs példák szintjén, hanem a kémiai szerkezet, a domináns trigger és a betegség által kialakított mikrokörnyezet hármass összefüggésében értelmezi. Ezáltal a klasszikus gyógyszer technológiai szempontok mellé egy patofiziológiai illeszkedésen alapuló, magasabb szintű rendezőelvet állít.

Célkitűzések

A disszertáció alapvető célja annak vizsgálata volt, hogy a biodegradábilis polimer vivőrendszerek kiválasztása új alapokra helyezhető-e, ha a formulálás központi szervezőelvéként a célbetegség kóros mikrokörnyezete jelenik meg. A konkrét célkitűzések a következők voltak:

- a mikrokörnyezet-polimer kapcsolat korábbi saját kísérletes előzményeinek újraértelmezése, különösen a pH- és ionfüggő mátrixviselkedés alapján;
- annak bemutatása, hogy a kóros mikrokörnyezet humán és állatkísérletes szinten is mérhető biológiai realitás;
- a terápiásan eredményes biodegradábilis, stimulus-reszponzív polimer vivőrendszerekről strukturált preklinikai in vivo adatbázis létrehozása, majd az adatbázis alapján új polimer–trigger–betegség összefüggések feltárása;
- a főbb betegségcsoportokhoz társuló visszatérő polimer-trigger mintázatok azonosítása;

- a polimerösszetétel, a domináns triggermechanizmus és a betegségkategória közötti összefüggések rendszerszintű értelmezése;
- a betegségkalibrált, mikrokörnyezet-alapú polimerválasztás koncepcionális megalapozása.

Módszerek

A disszertáció módszertani felépítése kettős volt. Egyrészt a korábbi saját kísérletes, majd humán és állatkísérletes megfigyelések célzott újraértelmezésére épült, másrészt a korszerű preklinikai irodalom szisztematikus feldolgozására.

A saját kísérletes előzményekben különböző összetételű polimer mátrixok viselkedését vizsgáltuk eltérő pH-jú és ionösszetételű közegekben. A vizsgálatok iparban gyakran alkalmazott polimer segédanyagokra és azok kombinációira terjedtek ki, különös tekintettel a duzzadásra, a térfogatváltozásra és a hatóanyagleadásra.

A humán vizsgálati vonalban porphyria cutanea tardában szenvedő betegek és kontrollszemélyek teljesvér-elemanalízise történt, 19 makro- és mikroelem meghatározásával. Az állatkísérletes vonalban koleszterinnel táplált nyúlmodellben, mieloperoxidáz-gátlók alkalmazása mellett vizsgáltuk az aortafal szerkezeti és hisztokémiai változásait.

A preklinikai irodalom feldolgozása PubMed és Scopus adatbázisok alapján történt. A vizsgálat a 2020. január 1. és 2025. augusztus 31.

között megjelent, biodegradábilis, stimulus-reszponzív polimer vivőrendszereket bemutató in vivo preklinikai közleményekre terjedt ki. A végleges elemzésbe 65 közlemény került be. A cikkekből strukturált adatkinyerés történt a betegségmodellre, polimercsaládra, hordozótípusra, domináns stimulusmechanizmusra és a terápiás eredmények irányára vonatkozóan.

A rendszereket a közleményekben hangsúlyozott fő aktivációs mechanizmus alapján pH-, ROS-/redox-, enzim-, ion-, illetve dual- vagy multi-stimulus-reszponzív csoportokba soroltuk. A betegségcsoportokat a domináns patológiás mikrokörnyezet szerint alakítottuk ki. Az elemzés leíró, rendszerező és összefüggésfeltáró jellegű volt; célja nem pooled hatásméretetek számítása, hanem a betegség-specifikus formulálási mintázatok azonosítása volt.

Az adatfeldolgozás során a polimercsalád, a kémiai szerkezet, a domináns triggermechanizmus és a betegségkategória közötti kapcsolatok kerültek előtérbe. Ez a módszertani megközelítés lehetővé tette, hogy a különböző eredetű eredményvonalak ne egymástól elkülönítve, hanem egyetlen, mikrokörnyezet-alapú formulálási logika részeként váljanak értelmezhetővé.

Eredmények

1. A korábbi kísérletes eredmények alapján a polimer mátrixok pH- és ionviszonyokra adott válasza érzékeny, nem lineáris és finoman hangolható rendszerreakcióként értelmezhető. Már kisebb összetételbeli vagy közegbeli változások is jelentősen módosíthatják a duzzadást, a térfogatváltozást és a hatóanyagleadást.
2. A porphyria cutanea tardában végzett humán elemvizsgálatok azt mutatták, hogy a betegség a belső kémiai miliő szervezett átrendeződésével járhat. A teljes vérben az elemkoncentrációk és az elemek közötti korrelációk változása azt jelzi, hogy a betegség nemcsak lokális szöveti, hanem rendszerszintű kémiai átrendeződéssel is társulhat.
3. Az ateroszklerotikus állatkísérletes eredmények alapján az oxidatív-gyulladásos vaszkuláris mikrokörnyezet nem csupán biokémiai háttér, hanem a szövetszerkezetet is alakító aktív tényező. Ez a megfigyelés közvetlenül értelmezhető a modern ROS-reszponzív cardiovascularis vivőrendszerek formulálási logikájának előzményeként.
4. A 65 preklinikai in vivo közleményből létrehozott strukturált adatbázisban a különböző modellekben közölt formulálási jellemzőket és terápiás kimeneteket egységes, összehasonlítható változókká rendeztük. Ez lehetővé tette annak meghatározását, hogy az egyes betegségcsoportokban mely polimercsaládok, kémiai

szerkezeti jellemzők és triggermechanizmusok társultak visszatérően kedvező in vivo hatással. Az így azonosított polimer-trigger-betegség kapcsolatok képezték a betegségkalibrált formulálási térkép alapját.

5. Gyulladásos bélbetegségekben a pH-, ion- és mikrobiális triggermechanizmusokhoz illeszkedő, főként ionizálható poliszacharid- és metakrilátalapú rendszerek bizonyultak meghatározónak. Ebben a betegségcsoportban a sikeres formulálás alapja a colon-specifikus, gyulladt mikrokörnyezethez való többdimenziós illeszkedés.

6. Ízületi és porcszöveti kórképekben az enzimérzékeny, biomimetikus és mátrixkapcsolt, különösen hialuronsav- és kollagénapú rendszerek domináltak. Itt a polimerválasztás nem pusztán triggerérzékenységi, hanem a szöveti architektúrához és a proteázgazdag környezethez való kompatibilitási kérdés is.

7. Cardiovascularis és egyéb oxidatív-gyulladásos állapotokban a redoxérzékeny, gyakran shear stress-szel is összekapcsolt platformok kerültek előtérbe. A redoxállapot ebben a környezetben egyszerre a betegség egyik patobiokémiai jellemzője és a vivőrendszer aktivációs lehetősége.

8. Daganatos környezetben a heterogenitás miatt a dual- és multi-trigger, kompozit vagy hibrid rendszerek váltak különösen hangsúlyossá. A tumormikrokörnyezet komplexitása közvetlenül tükröződik a formulálási megoldások komplexitásában.

9. Morfológiai párhuzam azonosítható a polimermátrixok térbeli átrendeződése és az ateroszklerotikus plakkok szerkezeti szerveződése között. Ez arra utal, hogy a természetben megfigyelhető patológiás szöveti mintázatok elvi mintául szolgálhatnak lokálisan protektív, adhezív vagy szabályozott hatóanyag-leadású polimerrendszerek fejlesztéséhez.

Következtetések

1. A biodegradábilis polimer vivőrendszerek működése nem értelmezhető kizárólag hagyományos anyagtani vagy technológiai szempontok alapján. A vivőrendszer teljesítményét lényeges mértékben az a kóros mikrokörnyezet határozza meg, amelyben a felszabadításnak, a retenciónak és a terápiás hatásnak meg kell valósulnia.

2. A formulálás fókusza ezért nem az érintett szerv általános fiziológiás környezetére, hanem a betegség által kialakított vagy módosított, jellegzetes kóros mikrokörnyezetre helyeződik. Ebben a szemléletben a mikrokörnyezet nem passzív háttér, hanem a polimerválasztás egyik elsődleges szervezőelve.

3. A disszertáció fő koncepcionális eredménye a betegségkalibrált, mikrokörnyezet-alapú polimerválasztás mint értelmezési és döntési keret megfogalmazása. Ez a szemlélet nem helyettesíti a klasszikus gyógyszertechnológiai szempontokat, hanem azok mellé új, patofiziológiai illeszkedésen alapuló rendezőelvet állít.

A fenti következtetések egyetlen összefüggő tézisben foglalhatók össze: a biodegradábilis polimer vivőrendszer értéke nem önmagában a polimer kémiai azonosságából, hanem a polimer szerkezete, válaszméchanizmusa és a célbetegség domináns mikrokörnyezeti sajátosságai közötti illeszkedésből vezethető le. A disszertáció ennek megfelelően nem egyes hordozórendszerek technológiai leírását tekinti elsődlegesnek, hanem azt a döntési logikát, amely megmutatja, hogy egy adott kóros közeg milyen polimerfunkciókat tesz racionálisan előnyössé.

A munka gyakorlati jelentősége abban áll, hogy a jövő formulálási döntései számára olyan szemléletet kínál, amelyben a célbetegség mikrokörnyezeti profiljának jellemzése a polimerválasztás egyik kiindulópontjává válhat. Ez a megközelítés különösen azokban az indikációkban lehet fontos, ahol a pH, a ROS, az enzimaktivitás, az ionösszetétel, a mikrobiális környezet vagy a mechanikai terhelés nem csupán kísérőjelenség, hanem a betegség működésének aktív része.

Saját publikációk jegyzéke

A disszertációhoz kapcsolódó saját publikációk

Dinya M.; Dinya E.; Mórotz G.M. From Pathology to Formulation: Designing Biodegradable Polymers for Personalized Drug Delivery. *Pharmaceutics* 2026, 18, 330.

<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics18030330>.

Dinya M.; Székely E.; Szentmihályi K.; Tasnádi G.; Blázovics A. Major and trace elements in whole blood of phlebotomized patients with porphyria cutanea tarda. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2005, 19, 217-220.

<https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2005.07.011>.

Békési G.; Heinle H.; Kakucs R.; Pázmány T.; Szombath D.; **Dinya M.**; Tulassay Z.; Fehér J.; Rácz K.; Székács B.; Riss E.; Farkas A.; Gódor F.; Illyés G. Effect of inhibitors of myeloperoxidase on the development of aortic atherosclerosis in an animal model. *Experimental Gerontology* 2005, 40, 199-208.

<https://doi.org/10.1016/j.exger.2004.12.004>.

Dinya M.; Antal I. Új lehetőségek a gyógyszertechnológiában: intelligens hidrogélek. *Gyógyszerészet* 2002, 46(2), 67-71.

Antal I.; **Dinya M.** Intelligens polimerek alkalmazása a gyógyszer-technológiában. II. A hatóanyagleadás szabályozására alkalmas mechanizmusok. *Gyógyszerészet* 2002, 46(3), 141-145.