

**EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**Vasvári Gábor**

**Módosított hatóanyagleadású szilárd gyógyszerformák  
fejlesztése olvadékképzéssel**

**DEBRECENI EGYETEM**

**GYÓGYSZERÉSZETI TUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2020**

**EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**Módosított hatóanyagleadású szilárd gyógyszerformák  
fejlesztése olvadékképzéssel**

**Vasvári Gábor**

**Témavezető: Dr. Fenyvesi Ferenc**



**DEBRECENI EGYETEM**

**GYÓGYSZERÉSZETI TUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2020**

## Tartalomjegyzék:

1. Rövidítések:.....	4
2. Bevezetés.....	6
3. Irodalmi áttekintés.....	8
3.1. Lehetőségek mátrix rendszerek létrehozására:.....	8
3.2. Kemény kapszulák:.....	9
3.3. Folyékony és szilárd töltetű kemény kapszulák:.....	10
3.4. Olvadék alapú mátrix rendszerek:.....	11
3.5. A gasztroretenció gyakorlati megvalósítási lehetőségei:.....	13
3.5.1. Mukoadhezív összetételek:.....	14
3.5.2. Mágneses mező által visszatartott rendszerek:.....	15
3.5.3. Méretnövekedésen alapuló rendszerek:.....	16
3.5.4. Sűrűség alapú készítmények:.....	17
3.5.4.1. Alacsony sűrűségű, vagy úszó rendszerek:.....	18
3.5.4.2. Lesüllyedő nagy sűrűségű gyógyszerformák:.....	20
3.6. Az eddig kifejlesztett formulációk esetében felmerülő akadályok:.....	21
4. Célkitűzés:.....	22
5. Anyagok és módszerek:.....	23
5.1. Kísérleti anyagok:.....	23
5.2. <i>In situ</i> létrehozott lipid mátrix rendszerek módszerek:.....	23
5.2.1. Kapszula tokok vizsgálatai.....	23
5.2.1.1. A melegítési körülmények hatásai az üres kapszulatokok szárítási veszteségére: ..	23
5.2.1.2. A melegítés hatása a kapszulatokok törekenységére:.....	24
5.2.2. A megfelelő adszorbens segédanyag kiválasztása:.....	24
5.2.3. A Gelucire 50/13 és a cetil-sztearil alkohol porítása:.....	25
5.2.4. A nyújtott hatóanyag-leadású kapszulák előállítása:.....	25
5.2.5. Az <i>in situ</i> képzett lipid mátrixok szilárdsági vizsgálatai:.....	26
5.2.5.1. A három pontos hajlítási teszt:.....	26
5.2.5.2. A diklofenák-nátriumsót tartalmazó mátrixok képlékenységi tesztje:.....	27
5.2.6. NIR mérések:.....	28
5.2.7. Termoanalitikai mérések:.....	28
5.2.8. Por röntgendiffrakciós mérések:.....	28
5.2.9. Diklofenák nátrium tartalmú mátrixok HPLC analízise:.....	29

5.2.10.	<i>In vitro</i> kioldódás vizsgálat:.....	29
5.2.11.	Kinetikai és matematikai analízis: .....	30
5.3.	Gáz diszpergálással habosított olvadékok módszerei:.....	32
5.3.1.	Habosító berendezés felépítése és működése: .....	32
5.3.2.	A hőmérséklet hatása az olvadt szuszpenzió viszkozitására: .....	33
5.3.3.	Az olvadékok habosítása: .....	33
5.3.4.	Pasztázó elektronmikroszkópos képalkotás és átlagos cellaátmérő meghatározása:...	34
5.3.5.	MicroCT mérések .....	34
5.3.6.	Kioldódás és úszási képesség vizsgálatok: .....	34
5.3.7.	Mátrix erózió és vízfelvétel meghatározása: .....	35
5.3.8.	Kinetikai és matematikai analízis: .....	35
5.3.9.	A szilárd habok állományelemzése: .....	36
5.3.10.	Statisztikai elemzés:.....	36
6.	Eredmények:.....	37
6.1.	<i>Az in situ</i> előállított lipid mátrixok formulázási és karakterizálási kísérletei: .....	37
6.1.1.	A melegítési körülmények hatásai az üres kapszulatokok szárítási veszteségére: ..	37
6.1.2.	A melegítés hatása a kapszulatokok törekenységére: .....	37
6.1.3.	A megfelelő adszorbens segédanyag kiválasztása:.....	37
6.1.4.	A lipid mátrixok szilárdsági vizsgálatainak eredményei: .....	38
6.1.5.	NIR mérések eredményei: .....	39
6.1.6.	Termoanalitikai mérések: .....	41
6.1.7.	Por röntgendiffrakciós mérési eredmények: .....	45
6.1.8.	Diklofenák nátrium bomlástermékek HPLC analízise: .....	46
6.1.9.	Kinetikai és matematikai analízis: .....	50
6.2.	Gáz diszpergálással habosított gyomornedvben úszó olvadékok:.....	52
6.2.1.	A hőmérséklet hatása az olvadt szuszpenzió viszkozitására: .....	52
6.2.2.	Az olvadékok sűrűségcsökkenései: .....	53
6.2.3.	Pasztázó elektronmikroszkópos képalkotás és átlagos cellaátmérő meghatározása:...	54
6.2.4.	MicroCT mérések .....	55
6.2.5.	Kioldódás és úszási vizsgálatok: .....	57
6.2.6.	Kinetikai és matematikai analízis: .....	59
6.2.7.	A szilárd habok állományelemzése: .....	60
7.	Megbeszélés: .....	63
7.1.	<i>In situ</i> lipid mátrixok vizsgálati eredményeinek megbeszélése:.....	63

7.2.	Gáz diszpergálással habosított szilárd habok vizsgálatának megbeszélése:.....	68
8.	Összefoglalás:.....	72
8.1.	<i>In situ</i> létrehozott lipid mátrixok fejlesztésének összefoglalása:.....	72
8.2.	Gáz diszpergálással habosított olvadékok fejlesztésének összefoglalása:.....	72
9.	Conclusion:.....	73
9.1.	<i>In situ</i> lipid matrices: .....	73
9.2.	Solid foams: .....	73
10.	Irodalomjegyzék: .....	74
10.1.	Az értekezésben hivatkozott közlemények jegyzéke: .....	74
10.2.	A jelölt saját közleményeinek a Kenézy Élettudományi Könyvtár által ellenőrzött jegyzéke: .....	88
11.	Ábrajegyzék:.....	91
12.	Táblázatok jegyzéke: .....	92
13.	Tárgyszavak:.....	93
14.	Key Words:.....	93
15.	Köszönetnyilvánítás:.....	94

1. Rövidítések:

<b>99mTc</b>	metastabil, 99-es tömegszámú technécium izotóp
<b>ACP</b>	paracetamol (acetaminophen)
<b>CSA</b>	cetil-sztreail alkohol (cetostearyl alcohol)
<b>DE</b>	kioldódási hatékonyság (dissolution efficacy)
<b>DICOM</b>	Digitális képkezelés és kommunikáció az orvostudományban fájlformátum (digital imaging and communications in medicine)
<b>DS</b>	diklofenák nátrium só (diclofenac sodium)
<b>DSC</b>	differenciális pásztázó kalorimetriai (differential scanning calorimetry)
<b>EC</b>	etil-cellulóz
<b>FDA</b>	USA Élelmiszerbiztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala (Food and Drug Administration)
<b>FP</b>	finom szemcséjű (fine particle)
<b>FT-NIR</b>	fourier-transzformációs közeli infravörös spektroszkópia (fourier-transform near infrared spectroscopy)
<b>GC</b>	Gelucire® 50/13
<b>HBS</b>	hidrodinamikailag kiegyensúlyozott rendszer (Hydrodynamically Balanced System)
<b>HLB</b>	hidrofil-lipofil egyensúly (hydrophile-lipophile balance)
<b>HPLC</b>	nagy teljesítményű folyadékkromatográfia (high performance liquid chromatography)
<b>HPMC</b>	hidroxipropil-metil-cellulóz
<b>MCC</b>	mikrokristályos cellulóz (microcrystalline cellulose)
<b>MNZ</b>	metronidazol (metronidazole)
<b>NIR</b>	közeli infravörös spektroszkópia (near infrared spectroscopy)
<b>Pa*s</b>	Pascal*másodperc
<b>PEG</b>	Polietilén-glikol
<b>PES</b>	poliéterszulfon (polyethersulfone)
<b>Ph. Eur.</b>	Európai Gyógyszerkönyv (European Pharmacopoeia)
<b>PK</b>	porkeverék
<b>PTFE</b>	politetrafluoretilén (polytetrafluoroethylen)
<b>PVC/PvdC</b>	poli(vinil-klorid)/poli(vinilidén-klorid) (polyvinyl chloride/polyvinylidene chloride)
<b>PVP</b>	Polivinill-pirrolidon
<b>PXRD</b>	por röntgendiffrakció (powder X-Ray diffraction)
<b>R<sup>2</sup></b>	determinációs együttható

<b>SA</b>	sztearinsav, 50-es típus (stearic acid, type 50)
<b>SD</b>	szórás (standard deviation)
<b>SEM</b>	pásztázó elektronmikroszkópia (scanning electronmicroscopy)
<b>SPHC</b>	szuper porózus hidrogél kompozit (superporous hydrogel composite)
<b>TG</b>	termogravimetria (thermogravimetry)
<b>USA</b>	Amerikai Egyesült Államok (United States of America)
<b><math>\lambda_{\max}</math></b>	maximális abszorbanciához tartozó hullámhossz

## 2. Bevezetés

Az orális formulációk a leggyakrabban és legszívesebben alkalmazottak a gyógyszerleadó rendszerek között. A kiváló tolerálhatóságuk és az, hogy bevételük a szájon keresztül egyszerűen megvalósítható ideális jelöltekké teszi őket a gyógyszerészeti kutatók és fejlesztők számára. Ezt alátámasztja többek között az is, hogy egy piakutatási előrejelzés szerint az összes orális szilárd gyógyszerforma forgalma a 2027-re 926,3 milliárd USA dollárra fog emelkedni. 2017-es adat szerint az adott évi forgalom összesen 493,2 milliárd USA dollár volt (1). A piac méretének növekedése serkentően hathat az innovatív orális gyógyszerleadó rendszerek fejlesztésére is. Ezen tervezett összetételek segítségével elnyújtható az az időtartam, amíg a gyógyszeranyag a vérplazmában terápiás koncentrációban található és végeredményben sikeresen csökkenthető a rövid felezési idejű farmakonok adagolásának gyakorisága (2, 3). Az adagolás gyakoriságának csökkentése pedig jobb beteg együttműködéshez vezet, mely sikeresebb terápiát eredményezhet (4, 5).

A legelterjedtebb hatóanyag leadó rendszereket az ún. mátrix összetételek alkotják. A legkorábbi tudományos közlemény, amelynek a címében fellelhető a mátrix szó, 1958-ban jelent meg (6). Ilyen rendszerekben a hatóanyag(ok) mellett, annak felszabadulását szabályozó hordozó is található. A hordozóban a hatóanyag eloszlata vagy abba beágyazva található. A hatóanyag kiáramlása ebből a környezetből kell, hogy megtörténjen. A felszabadulást szabályozó mátrix állhat egy vagy több segédanyagból is. A mátrixrendszereket két csoportba sorolhatjuk. A csoportok osztályozása a segédanyagok víz oldékonyságán alapulnak.

Az inert mátrix rendszerek esetében a felszabadulást szabályozó segédanyagok vízzoldhatatlan anyagok. A felhasználható anyagok köre számos kémiai anyagcsoportból tevődik össze. Felhasználhatók erre a célra például félszintetikus cellulóz származékok (7), akrilát éter polimerek (8), valamint hidrofób lipidek (zsírsavak és különböző észterek) is (9, 10). Az inert mátrixrendszerek a gyomor-bélrendszeren sértetlenül haladnak át, miközben belőlük a hatóanyag felszabadul, végezetül az üres hordozó eltávozik a szervezetből. Ahhoz, hogy ez sikerrel megtörténjen a gyógyszerleadó rendszernek mikropórus- és csatornarendszerrel kell rendelkeznie. Ennek során az emésztőnedvek nedvesítik a mátrixot, annak belsejébe penetrálnak, majd a feloldott hatóanyag a kezdeti és későbbi pórusokon keresztül kidiffundál a mátrixból (9). Az úgynevezett pórusképzéssel ezen esetekben a hatóanyag felszabadulási sebessége szabályozható és beállítható. Olyan segédanyagok felhasználásával, amelyek kiváló vízzoldékonysággal rendelkeznek a bevételt követően újabb pórusokat tudunk létrehozni, mely

pórusokon keresztül a hatóanyag kioldódása szükség szerint gyorsítható. Kiváló példák erre olyan anyagok, mint a nátrium-klorid, vagy egyszerű cukrok és cukoralkoholok (11, 12).

A második csoportot hidrofil mátrix rendszereknek nevezzük. Ebben az esetben a mátrixot alkotó segédanyag valamilyen vízben duzzadó vagy oldódó polimer. Ezen összetételek esetében is számos anyag jöhet szóba. Félszintetikus cellulóz származékok, polietilén-glikolok (PEG), (met)akrilát polimerek és polivinil-alkoholok (13-15). A legtöbb ilyen formulációban alkalmazott polimer hidrogélt képez a vízzel együtt. Az ilyen rendszerekben a hatóanyag kioldódását és felszabadulását a gélrétegen keresztüli diffúzió, a polimer láncok relaxációja és duzzadása valamint a polimerréteg eróziója befolyásolja (16, 17).

### 3. Irodalmi áttekintés

#### 3.1. Lehetőségek mátrix rendszerek létrehozására:

Technológiai szempontból a mátrix rendszerek előállítására számos lehetőség adódik. A legegyszerűbb mód ezen rendszerek kialakítására a porkeverék tablettázása, direkt préseléssel (18). Mindazonáltal a porkeverék préselhetőségi és folyási tulajdonságai kulcsfontosságúak. Javításukra alkalmas technológia valamely granulálási módszer, amely még magas hatóanyag tartalom esetén is növelheti a tablettázhatóságot (19). A modern tablettázógépekkel többretegű tabletták is előállíthatóak, amelyek alkalmasak az úgynevezett fix kombinációs készítmények gyártására (20, 21). Másrészt az ilyen készítmények előállítása során a rétegek közötti adhézió kulcsfontosságú. A rétegleválások, továbbá a tapadási és lubrikációs problémák sokszor nehezítik meg a fejlesztési és gyártási lépéseket (22).

Egy másik előállítási lehetőség az extrúzió alkalmazása. A gyógyszerészeti extrúzió során a hatóanyag és segédanyagok homogén keverékét egy továbbító csiga segítségével egy meghatározott átmérőjű nyíláson keresztül préselik át, nagy nyomás alatt (23). Ennek során a segédanyag egy része részlegesen vagy akár teljesen olvadt állapotba kerül. A segédanyagok olvadását vagy meglágyulását a nyomás mellett, külső fűtéssel is előidézhetik, vagy segíthetik (24). Az extrúzió során a hatóanyag(ok) kristályszerkezete is megváltozhat. A hatóanyag a nyomás és magas hőmérséklet alatt részlegesen vagy teljesen meg is olvadhat, vagy a polimerben vagy egyéb segédanyagban részben vagy teljesen fel is oldódhat (25, 26). A keletkezett extrúziós terméket pelletekké lehet alakítani, szferonizálással (marumeriáció) vagy a száraz/szilárd terméket megőrölve por formájában használják fel. Természetesen arra is van lehetőség, hogy precízen elvágva henger alakú monolit terméket alakítsunk ki (1).

Mátrix rendszerek kapszula formában is előállíthatók. A kapszulázással kikerülhető a hatóanyagos porkeverék préselése, valamint azonnali ízfedés is elérhető (27, 28). Erre kiváló és egyben klasszikus példák a kapszulatokba töltött pelletek. Ebben az esetben a kapszula tok csupán egy csomagolása a pelleteknek, egyszerűsítve azok bevitelét. (29). Speciális és egyben különleges mátrix rendszerként is értelmezhetőek az úszókapszulák. Ilyen esetben akár az *in-situ* mátrix képzés fogalmát is megemlíthetjük. A HBS kapszulák esetében az előállítás lépései megegyeznek a hagyományosan porral töltött kapszulákéval, de ebben az esetben a segédanyagok között olyan gélképző hidrophil polimer is található, amely a tokon keresztülszivárgó vízzel együtt egy magas viszkozitású gélt képez. A gélréteg képes a víz további beáramlását és a feloldódott hatóanyag diffúzióját lassítani. Amit azonban meg kell

említeni, hogy a gél csapdába is ejti a porkeverékben található levegőt is, apró buborékok formájában, amely emiatt képes a gyomorsav tetején úszni (30, 31). Az ömlesztéses kapszula töltéssel azonban egy másfajta, szilárd mátrix alakítható ki a kapszulatokon belül.

### 3.2. Kemény kapszulák:

A gyógyszerészetben felhasznált kemény kapszulák több szempontból is előnyös gyógyszerformák. Kifejezetten preferált formák a gyógyszer fejlesztés klinikai fázisai alatt, hiszen könnyen megtölthetőek placebo keverékkel vagy a kísérleti összetétellel. Alakjuknak köszönhetően a lenyelésük is könnyebb a bevonat nélküli tablettákhoz képest. Előnyükhöz sorolható még az a tény is, hogy a kapszulatöltés során nem szükséges préselhetőséget növelő segédanyag felhasználása, továbbá a kapszulatok anyaga azonnali ízfedést is biztosít. A mai modern kapszulatöltő berendezések különböző halmazállapotú töltetet is képesek a kemény kapszulatokba tölteni és akár 200 000 db/órás termelési sebesség is elérhető (32).

A kemény kapszulák tokját alkotó anyag jellemzően a zselatin, amely kiváló gélesíthetősége és filmképző tulajdonsága miatt alkalmas már több, mint száz éve a kapszulatok kialakítására. Hátrányos tulajdonságai közé tartozik azonban, hogy alacsony páratartalmú környezetben (<35% relatív páratartalom) a tokok kiszáradnak, törékennyé válnak és ezáltal a gépi feldolgozhatóságuk megszűnik. Magas páratartalom esetén (>65% relatív páratartalom) vagy akár tartósan 60 °C-on tárolva a zselatinból készült kapszulák deformálódnak és összeragadnak (32). Kémiai inkompatibilitással is szükséges számolni számos ún. Schiff-bázisoknál. Ebben az esetben a zselatin miatt a kapszula nem lesz alkalmas a végső gyógyszerforma kialakítására.

A tok előállítására azonban a zselatin mellett más polimer alapanyag is alkalmasnak mutatkozott. Egyik gyakori kiváltó anyag a hidroxipropil-metil-cellulóz. A HPMC számos tulajdonsága miatt sikeresen felhasznált alapanyag. A HPMC egy nem-állati eredetű alapanyag, előállításakor nem kell aggódnni az szarvasmarhák szivacsos encephalopathiáját is okozó prion betegség miatt. Ezentúl a HPMC egy nem-ionos polimer, ezáltal olyan anyagokkal is kompatibilis, amelyekkel a zselatin nem. Technológiai szempontból kiemelendő hogy a HPMC kapszulák nedvesség tartalma 2-7%, amíg a zselatinból készülteké 13-16% (32).

A kemény kapszulákat hagyományosan szilárd töltettel (porkeverék, granulátum és pellet) látják el. A lágykapszulák alapvetően egy darabból álló lezárt tokból állnak, amelyben a töltet valamilyen folyékony vagy félszilárd, nem-vizes oldat, szuszpenzió. A héj anyaga az esetek döntő többségében zselatinból készül, ezért is nevezik őket lágyzselatin kapszuláknak. Meg kell azonban jegyezni, hogy a kapszulahéj előállítható növényi eredetű karragénból is (33).

Ez az alapvető különbség a töltetek halmazállapota között azonban az utóbbi évtizedekben már nem teljesen jellemzi a két megjelenési formát (34).

### 3.3. Folyékony és szilárd töltetű kemény kapszulák:

Azáltal, hogy nem vizes oldószereket és egyéb folyékony vagy félszilárd segédanyagokat (felületaktív anyagokat, ko-szolvenseket) is tölthetünk a tokokba lehetőség adódik a vízben rosszul vagy egyáltalán nem oldódó hatóanyagok biológiai hozzáférhetőségének javítására is. Ennek egyik alapvető módja, hogy a hatóanyagot olyan hordozóban oldjuk fel amelyet a szervezet a zsírok felszívódásával megegyező módon, a nyirokkeringés révén tud abszorbeálni (35). A hordozó halmazállapotától függően beszélhetünk folyékony, félszilárd és szilárd diszperziókról. Ilyen esetekben nem szükséges a kristályos hatóanyag mikronizálása vagy nanonizálása, hiszen a hatóanyag oldott vagy amorf állapotban is jelen lehet a hordozó segédanyagban (36). A szilárd diszperziók alkalmazása a hatóanyag biohasznosíthatóságának növelésére több szempontból is előnyös megközelítés. A hatóanyag felszabadulása függetleníthető a kioldódás közegének kémhatásától, viszonylag olcsón, megbízhatóan és egyszerűen kivitelezhető módszer, valamint számos segédanyag áll rendelkezésre (37).

Ezeken túl azonban lehetőség van további segédanyagokkal önemulgeáló rendszerek kialakítására is, amelyek a hatóanyagot az emésztőnedvekben mikro vagy nanoméretű cseppek formájában képesek diszpergálni (38, 39). Az ún. Lipid Alapú Gyógyszerleadó Rendszerek (Lipid Based Drug Delivery) által nyújtott lehetőségek a hatóanyag biológiai hasznosíthatóságát nem kizárólagosan az oldhatóság növelésével fokozhatják. A szilárd hordozókból a hatóanyag felszabadulása elnyújtva is megtörténhet. A felhasznált segédanyag típusától függően létrehozhatunk inert mátrix rendszereket is, de vízben duzzadó vagy vízben oldható ömleszthető segédanyagok felhasználásával erodálódó mátrixokat is formulálhatunk.

A kemény kapszulák folyékony és félszilárd töltettel való ellátása már körülbelül 30 éve megvalósítható ipari termelésre is alkalmas berendezésekkel (34). A technológia bár első hallásra furcsálható, hiszen 2 részből álló tokba szükséges folyadékot injektál, majd a sapka ráhelyezését követően kell a 2 részt összeilleszteni és zárni, hogy abból a töltet ki ne szivároгjon. Azonban szükséges megjegyezni, hogy a lágykapszulák töltetét és tokját egy gyártósoron szimultán állítják elő, majd a formázható, a kapszula falát alkotó álló szalagok közé injektálják a töltet anyagát majd az egymással szemben forgó formálóhengerek vágják ki a még valóban lágy félkész kapszulákat. Ezen technológia során szükséges töltet diszperziója mellett az ún. forró zselatin massa elkészítése is (34), valamint maximum 40 °C-os lehet a töltet

hőmérséklete (27). A két részből álló kemény kapszulákat azonban már eleve standard méretben és számtalan színben előre legyártják, így csupán a beszerzésükről kell gondoskodni. A gyártás során felmerülő kihívás kisebb mértékű, ha a töltet szobahőmérsékleten kellően viszkózus, vagy teljesen szilárd. Ekkor ugyanis a meleg olvadékot injektálják a kapszula testbe, majd az a lezárt kapszulában dermed meg. Fontos azonban megjegyezni, hogy a hőmérséklete az injektálandó töltetnek maximum 70 °C lehet (27).

A szivárgásmentes összeillesztését a kapszula feleknek két ipari technológiával lehet megvalósítani. Az egyik megoldás esetén a kapszulafelek zárását követően az összeillesztést egy zselatin szalag felragasztásával teszik véglegesen zárttá (40). Ez azonban egy költséges és időigényes eljárás a két fél hermetikus összeillesztésére (27).

A második megoldás az ún. Licaps™ típusú kapszulákat (27) felhasználó LEMS™ (Liquid Encapsulation by MicroSpray) technológia. Ezen technológia során a HPMC vagy zselatin alapú kapszulák két fele közé, egy irányított légáram segítségével, víz és alkohol keverékét porlasztják. Ennek hatására a nedvesség meglágyítja a tok anyagát, majd pedig rövid ideig tartó 40-60°C-os melegítéssel össze is olvasztják a két kapszulafelet. A kapszulafelek közé történő beporlasztást az teszi lehetővé, hogy a kapszula test közepénél egy bemélyedés található, ami segíti a folyadék két kapszulafél közé történő beáramlását. A gyártás technológiához egy komplett gyártósor szükséges, ennek részei a folyadékkészítő és tároló tartályok, a töltő egység, a kiegészítő hűtő szállítórészek és a záróegység. A technológia segítségével óránkénti 55000-60000 db kapszula is lezárható (34, 35).

#### 3.4. Olvadék alapú mátrix rendszerek:

Az olvadékok alkalmazása a gyógyszerészetben több gyógyszerformát is érint. Ömlesztéses technológiával régóta állítják elő a végbél- és hüvelykúpokat (41). Az ömlesztéses granulálás során vagy a megolvasztott anyagot porlasztják a szilárd hordozóra, vagy akár a por állapotban lévő anyagot a többi alkotóhoz keverve és a keveréket melegítve végzik el a műveletet (42). Mindkét eljárás megvalósítható örvényáramú (43) és fluid berendezésekben is (44). Az úgynevezett szilárd diszperziók előállításánál során a hatóanyagokból vagy hatóanyag és segédanyag keverékekből állítanak elő olvadékot. Ennek egyik megvalósítási módja az, hogy a segédanyag megolvasztását követően az olvadékban oldják fel a hatóanyagot, vagy a segédanyaggal együtt a hatóanyagot is megolvasztják. Ehhez azonban magas hőmérséklet is szükséges lehet, amely a hatóanyag kémiai degradációját is okozhatja. A segédanyag lehet akár egyszerű molekula is, például urea vagy valamely cukoralkohol is (45). Nagyon elterjedtek

azonban a polimerek amelyekben a hatóanyagok feloldhatók (46). Ilyen polimerek közé tartozik a különböző lánchosszúságú PEG és PVP is (47) az alacsony olvadáspontjuk, kismértékű citotoxicitásuk és kiváló vízdékonyságuk miatt. Ezek mellett azonban feltétlenül meg kell jegyezni, hogy az egyéb, újabb segédanyagként számos Gelucire<sup>®</sup> változat is szóba jöhet (37). A Gelucire termékek polietilén-glikol zsírsav észterek családjába tartozó segédanyagok, amelyek az észter frakció mellett kis részben szabad zsírsavat és szabad PEG láncokat is tartalmaznak. Minden Gelucire terméket 2 számmal jellemeznek. Az első szám a névleges olvadási hőmérséklet értékét jelzi, amíg a második számérték az adott Gelucire változat HLB értékét jelöli. (48). Így például a Gelucire 50/13 olyan segédanyag amely teljesen megolvad 50°C-on és HLB értéke 13. A magasabb olvadáspontú és alacsony HLB értékű változatok kiválóan alkalmasak ízfedésre és egyúttal inert mátrixképzőként hatóanyag kioldódás elnyújtására is. A magasabb HLB értékűek sikeresen alkalmazhatóak a hatóanyagok oldhatóságának növelésére is (49). A Gelucire 50/13 nagyobb részben palmitinsav (C16) és sztearinsav (C18) PEG-gel képzett mono- és diésztereiből áll, így a vizes közegben duzzad és az így létrejött hidratált réteg képes a hatóanyag-leadást elnyújtani (50).

Az olvadék alapú rendszerek együttes, felszívódás növelő hatása és a hatóanyag leadás elnyújtása kifejezetten előnyös a rossz biohasznosíthatósággal rendelkező hatóanyagoknál. Számos olyan molekula létezik a gyógyszerpiacon, amely alacsony vízdékonysággal vagy igen jelentős kémhatás függő oldhatósággal bír. A hatóanyag feloldódása a felszívódás szempontjából alapvető biofarmáciai kérdés, hiszen csak az oldott hatóanyag képes abszorbeálódni. Ezen túlmenően a humán tápcsatornát sem tekinthetjük proximális-distális irányban azonos felszívási képességgel rendelkező szervnek. Régóta ismert, hogy a bélszakaszok eltérő mértékben képesek abszorbeálni az exogén anyagokat. Ezt megfogalmazhatjuk úgy is, hogy ezen vegyületek felszívódási ablakkal rendelkeznek, vagyis definiálható egy olyan bélszakasz ahol a környezet (kémhatás, bélben jelenlévő táplálék és egyéb anyagok) hatása mellett a vékonybél adott szakaszán a hatóanyag a legnagyobb mértékben kerül abszorpcióra (51).

Ismerve az előbbieket, szűk felszívódási ablakkal rendelkező gyógyszer hatóanyagoknál előnyös lehet, ha a gyomorból a hatóanyag kis adagokban és elnyújtott időtartam alatt kerül a vékonybélbe. Erre kiválóan alkalmasak az úgynevezett gasztroretentív összetételek.

### 3.5. A gasztroretenció gyakorlati megvalósítási lehetőségei:

A gyógyszer technológiai témájú közleményekben a doktori értekezés megírásának időpontjáig számos gasztroretentív gyógyszer és készítmény került publikálásra. Találkozhatunk a hagyományos tabletták és kapszula változatokkal, de úszó multipartikuláris rendszerekkel is, valamint félszilárd, vagy *in-situ* gél képző segédanyagok felhasználásával létrehozott gyógyszerformákkal is. Az ilyen összetételekben a lenyelést követően olyan változás történik a gyomornedvvel érintkezve, hogy azok tartózkodási ideje a célszervben megnyúlik. Az alapvető mechanizmusokat, amelyekkel ez a gyakorlati életben is megvalósítható az 1. táblázatban részletezem.

<b>Mukoadhezív</b>	Tabletta vagy pellet formájú készítmény, amely a gyomor nyálkahártyát borító mucin réteghez kötődik.		
<b>Mágneses mező által visszatartott</b>	Apró mágneset, vagy mágnesezhető anyagot tartalmazó tabletták, melyet a gyomorfalhoz külső elektromágneses mező rögzít.		
<b>Méret növekedésen alapuló</b>	<i>Kitekeredő</i>	Jellemzően kapszulátokba hajtogatott vagy tekert polimer hatóanyag(ka)t tartalmazó film vagy szalag.	
	<i>Duzzadó</i>	Kapszulázott vagy tablettákba préselt keverék, melyben a polimer hidratációját követően a gyors és nagymértékű gélesedés miatt térfogat növekedés áll be.	
<b>Sűrűség alapú</b>	<i>Lesüllyedő</i>	Bárium-sóval vagy vas vegyületekkel megnövelt sűrűségű pelletek, vagy mikrotabletták.	
	<i>Úszó</i>	Gázképződésen alapuló	CO <sub>2</sub> vagy testhőmérsékleten párolgó gázzal könnyített bevont pelletek, mátrix tabletták vagy gélek.
		Nem-gázképződésen alapuló	Alacsony sűrűségű anyagokkal készített pelletek, tabletták vagy lekapszulázott gélképző porkeverék, vagy erősen porózus szerkezetű pelletek, tabletták.
<b>Hibrid rendszerek</b>	Jellemzően bevont tabletták, amelyekben a mukoadhezív polimer(ek) mellett olyan gélképző polimer is van, amely a hidratációt követően jelentős mértékben duzzad. A mátrixba ágyazott karbonát vegyületből felszabaduló CO <sub>2</sub> pedig csapdázásra kerül a gélrétegben.		

1. táblázat: Technológiai lehetőségek gasztroretentív összetételek előállítására.

### 3.5.1. Mukoadhezív összetételek:

Ezen típusú összetételek olyan polimert tartalmaznak, amelyek a gyomor nyálkahártyáját beborító mucin réteghez képesek kapcsolódni és így a nyálkahártyához tapadnak. Ide tartozó segédanyagok lehetnek a poliakrilátok, a nátrium-alginát, a kitozán, a szukralfát, a hidroxipropil-metil-cellulóz (52). A mukoadhezív polimerek köréből azonban ki nem hagyhatók a tiolált polimerek. Az ilyen típusú polimerek, mint például a tiolált karboxi-metil-cellulóz, a tiolált-kitozán, vagy a tiolált polakrilát, olyan szabad szulfhidril csoportokat tartalmaznak, amelyek a mucinréteget alkotó ciszteinben gazdag glikoproteinekkal diszulfid hidak révén kovalensen kapcsolódnak (53). A kovalens kötések miatt létrejött kapcsolat, a hordozó és a mucin réteg közötti adhézióban több mint tízszer erősebb, mint a hidrogén híd kötések révén létrejött kapcsolatok a hidrofil, de nem tiolált polimerek esetében (54).

A gyakorlati megvalósításukat tekintve a leggyakrabban tablettázott formulációkkal vagy pellet alakban előállított összetételekkel találkozhatunk. A legegyszerűbben megvalósítható lehetőség az, ha a mukoadhezív polimert és a hatóanyagot mátrix tablettába préseljük. Ezekben az esetekben leggyakrabban a mukoadhezív polimer felelős a kitapadásért és a hatóanyag elnyújtott felszabadulásáért is (54, 55). A tablettá formánál maradván azonban egy másfajta és újabb megvalósítás is elképzelhető. Az úgynevezett bi-layer tabletták esetében a tablettá inhomogén, az egyik tablettaréteg felelős a hatóanyag szabályozott kioldódásáért, míg a másik réteg a mukoadhezivitásért. Ez a kialakítás azért előnyös az egyrétegű mátrix tablettához képest, mert a hatóanyag leadást függetleníti a kitapadástól, vagyis a külön rétegben a legmegfelelőbb összetételeket lehet alkalmazni. Hátrányként azonban szükséges megemlíteni, hogy a tablettán belüli rétegek közötti megfelelő adhézió kialakítása és a delamináció elkerülése kulcsfontosságú. A fejlesztőknek tisztában kell lenni az egyes rétegeket alkotó anyagok deformálhatóságáról, megfelelően kell beállítani az első réteg és végül a végleges tablettá kialakításához szükséges préselési erőt, továbbá figyelembe kell venni a lubrikánsokhoz köthető rétegek közötti adhézió csökkenést (1, 56).

Mukoadhezív réteggel a pelletek is bevonhatóak (57) vagy extrúziós- szefronizációs módszerrel mukoadhezív tulajdonságú mátrix pelletek is előállíthatóak (58).

A mukoadhezív rendszerek számos előnyös tulajdonsággal rendelkeznek. A mucin réteghez kapcsolódva a formulációk a gyomor tartalom helyett a gyomor falához tapadnak, ahol a

biológiai membrán közelsége miatt a hatóanyag a kezelendő terület közelébe kerül, vagy hatékonyabban szívódik fel azon keresztül.

A mukoadhezív összetételek hátránya abból fakad, hogy a gyomor falát is borító mucin réteg nem stationer, hanem folyamatosan megújul. Ezt nevezzük a mucus turnover-nek (59). Fontos továbbá megemlíteni, hogy az ilyen fejlesztések esetén felmerült az is, hogy a lenyelés nem megfelelősége miatt számolni kell a nyelőcsőhöz történő kitapadással is. Ebben az esetben, a hatóanyag irritáló hatása miatt károsodhat a nyálkahártya (60).

### 3.5.2. Mágneses mező által visszatartott rendszerek:

A leírásra kerülő összetételek esetében a hatóanyagleadó rendszer gyomorbéli tartózkodási idejének megnyújtását egy meglehetősen egyedi módon biztosítják. A megvalósításra egy kiváló példa Rüdiger Göring és kutatótársai által létrehozott kísérleti összetétel. Ebben az esetben neodímium-vas-bór ötvözetből készült korong mágneseket olvasztott karnauba viaszba mártottak, így képezve rajtuk vízzel oldhatatlan réteget. Ezt követően a mágneses magokra présbevonással két eltérő összetételű réteget préseltek. A végleges összetétel egy 200 mg aciklovirt tartalmazó kerek, lapos, 10 mm átmérőjű és közel 7 mm magas tablettá volt. A humán klinikai vizsgálatban 23 és 24 év közötti férfiakat (5 fő) vontak be. A tablettá kihorgonyozását egy hasonló ötvözetből készült, de nagyobb méretű (6,3 cm x 3,6 cm x 3,0 cm) 12 óra időtartamig a hasfalra erősített permanes mágnes végezte. A kutatók külső mágnes nélkül is elérték a nyújtott hatóanyag-leadást, de a mágnesek rögzítésével a felszívódott hatóanyag mennyiségét 70%-kal sikerült növelni. Az ilyen típusú rendszerek esetén a legnagyobb kényelmetlenség a beteg esetében az, hogy a külső mágnes folyamatosan hordania kell, valamint a precíz rögzítés kulcsfontosságú. Hátrány lehet, amit kutatók is leírtak, hogy a présbevonást nem mágnesezhető szerszámokkal szükséges elvégezni (61).

Egy másik megvalósítási módszer az, amelyben Fujimori és munkatársai bilayer tablettákat készítettek, melyben az egyik réteg a hatóanyag (paracetamol és teofillin) szabályozott hatóanyag leadását biztosította, míg a másik a mágneses tulajdonságú ultrafinom szemcséjű ferritet tartalmazta. Az összetételeket *in vivo* is vizsgálták beagle fajtájú kutyákon. A külső felrögzített mágnesnek köszönhetően sikerült a felszívódott hatóanyag mennyiségét közel megduplázni, a tablettá tartózkodási idejét pedig átlagosan 6,6 órára megnövelni (62).

### 3.5.3. Méretnövekedésen alapuló rendszerek:

A gyomor tartalomnak a gyomorkapun, vagyis a pyloruson keresztül kell haladnia, hogy a nyombélbe ürülhessen. Azon esetben, ha a táplálék olyan nagyméretű darabokból áll, melyek méretük és állaguk miatt erre nem képesek, addig maradnak a gyomorban, amíg az őrlő mozgások miatt alkalmassá válnak a tovább haladásra. A pylorus átmérője kinyitott állapotában  $12,8 \pm 7$  mm (52). A méretnövekedésen alapuló gasztroretentív rendszerek ezt a lehetőséget aknázzák ki. Méretnövekedésen, vagy alakváltozáson mennek keresztül a lenyelésüket követően, ezért hosszú órákig képesek a gyomor üregében maradni.

A kitekeredő vagy kihajtogatódó készítményeket jellemzően kapszulatokba töltik, ahol kompakt formájukban találhatóak. A lenyelésüket követően, a kapszulatok szétesésével az alakváltozás miatt a formuláció a letöltött méretéhez képest annak többszörösére nyílik szét. Alapvetően fontos megjegyezni, hogy olyan anyagokkal szükséges ezeket létrehozni, amelyek képesek a gyomorban biológiai úton letöredezni, vagy lebomlani. Ezzel elkerülhető, hogy az üres hordozó a rendszeres adagolást követően felhalmozódjon a gyomorban. A kihajtogatódó készítményekre kiváló példa az Accordion Pill. Megjelenését tekintve ez egy harmonikához hasonlóan 00-ás méretű kemény zselatinkapszulatokba hajtott hatóanyagleadó rendszer. A felépítését illetően ez egy szendvicshez hasonlatosan egymásra épített polimer tartalmú rétegekből álló, hullámos lapka. A polimer rétegeket ultrahang segítségével hegesztik egymásra. A belső réteg tartalmazza a hatóanyag(ka)t. Az Accordion pill egyik változata Parkinson kór kezelésére carbidopa és levodopa hatóanyag kombinációt tartalmaz (63). A harmonika szerű leadó rendszer belső rétege felelős a szabályozott hatóanyag leadásért. A réteg Eudragit L100-t, egy gyomornedv ellenálló poli-metakrilátot, valamint, lágyítókat és a hatóanyag(ka)t tartalmazza. A második réteg mindkét oldalról befedi a belső hatóanyag rezervoárt. A további segédanyagok közül eltérő szubsztituáltságú polimetakrilátok, például az Eudragit S-100, L-100 és L-100-55 említhetőek meg, valamint zselatin (64). A kihajtogatódást segítő, e réteg tartalmaz még egyéb vízben duzzadó polimereket is. Ezenken kívül a legkülső réteg a vízben gyorsan oldódó poli-vinil-pirrolidont és a hatóanyag(ok) egy kisebb mennyiségét is tartalmazza. A kihajtogatódás az egyéb, hozzáadott és vízben lassan duzzadó polimereknek köszönhető, egyszerűen úgy, hogy a lapjában összehajtott membrán külső réteginek duzzadása feszíti és nyitja szét az összehajtogatott leadórendszert. A retenciós eszköz felhalmozódását az akadályozza meg, hogy az alkalmazott polimerek biodegradábilisak. A

gyomor mozgása idővel letöri a szerkezetet, melyből a darabok a vékonybélbe kerülnek és az ottani közel semleges kémhatású bélnedvben oldódva (Eudragitok) ürülnek a szervezetből (65).

A kitáguló vagy duzzadó formák alkalmazása azon alapszik, hogy olyan hidrophil polimereket alkalmaznak segédanyagként, amelyek a hidratációjukat követően mennek keresztül méretnövekedésen. Ilyen polimerként alkalmazzák a HPMC-t, a Carbopolokat és a polietilén-oxidokat. A hidratálódás a méret növekedésén kívül a polimer relaxációját, ebből következően pedig a hatóanyag kioldódását is lehetővé teszi (59). Ezen polimerek továbbfejlesztésével, jellemzően keresztkötésével hozhatók létre a szuper-porózus hidrogélek. Az ilyen összetételek nagyon rövid idő alatt képesek hidratálódni, duzzadni, még hozzá több centiméteres átmérőre. A gyors duzzadásuk több tényezőre is visszavezethető, ezek közül a legfontosabb, hogy gyors a mátrixon belüli kapilláris nedvesedés és a nyitott pórusok egymással összefüggő csatornákat alkotnak (66). Az első generációs összetételekre a gyors duzzadás, a magas duzzadási arány valamint a gyenge mechanikai ellenálló képesség jellemző. A második generációba tartoznak a szuper porózus hidrogél kompozitok, SPHC-k. Az SPHC-k bár gyorsan, az első generációhoz képest kisebb méretűre duzzadnak, de mechanikai ellenálló képességük sokkal jobb, így alkalmasabbak a puha hidrogéleknél a gyomor retencióra (67). Előállításukra egyik lehetőség az, hogy akrilamidot, akrilsavat, mint monomerek polimerizálnak, mely láncokat N,N'-metilén-bisz-akrilammal kötik össze. További segédanyagként a kroszkarmellóz-nátrium és a porozitást növelő habképző nátrium-bikarbonát, valamint a habstabilizátor poloxamer említhető meg (66). A harmadik generációba a hibrid szuper-porózus hidrogélek tartoznak, melyek elasztikus tulajdonságuk miatt nyújthatóak részleges vagy teljes duzzadás után is, a gyomorürítő mozgásokat is kibírják. Az elaszticitást lehetővé tevő segédanyagok közül megemlíthető a poliakril-amid, a nátrium-alginát, a gellán és a guar gumi valamint a poli-vinil-alkohol (68). Általánosságban elmondható, hogy a méret növekedésen alapuló összetételek nagy előnye, hogy működésük független a gyomor telítettségi állapotától. Mindazonáltal az ilyen rendszereknek ellen kell állniuk a gyomor őrlő és ürítő kontrakcióinak is, még hozzá úgy, hogy ezek sem halmozódhatnak fel a gyomor üregében (66).

#### 3.5.4. Sűrűség alapú készítmények:

A most leírásra kerülő formulációk a gyomortartalomban úszás vagy lesüllyedés lehetőségét használják ki. Az alapvető fizikai jelenséget a készítményre ható felhajtóerő és a gravitációs erő egymáshoz viszonyított aránya dönti el.

#### 3.5.4.1. Alacsony sűrűségű, vagy úszó rendszerek:

A készítményre, alacsony sűrűségük miatt a gravitációs erőnél nagyobb felhajtó erő hat, amely képes a gyomortartalom felszínén úszni, így elkerülve azt, hogy a pyloruson idő előtt keresztülhaladjon. Az úszást ezidáig számos módszerrel sikerült már megvalósítani.

Legkézenfekvőbb olyan gyógyszerformát létrehozni, melynek sűrűsége a fenn említett értéknél alacsonyabb. Ezt könnyen el lehet érni, ha olyan segédanyagokat választunk ki, melyek valódi sűrűsége kisebb a víznél, így a gyomortartalomban is úsznak. Lipidek közül a különféle természetes és hidrogénezett növényi olajok, zsírok, viaszok, hosszú szénláncú zsírsavak és zsíralkoholok alkalmasak erre (69). Poli-propilénből vagy poli-etilénből előállított nagyfokú szemcse porozitású porokat felhasználva („hab-porok”) granulálással pelleteké formulázva, vagy közvetlenül tablettává préssel is lehetséges úszó összetételek készítése. Ilyen esetekben a felúszást a hab-por adja, a nyújtott hatóanyag leadás gélképző polimerekkel érhető el. Ilyen habcellás porként az Accurel® termékek említhetők meg (70). Ilyen segédanyag az Accurel® XP 951B, amely politejsavból készül és 0,12-0,16 g/ml sűrűséggel rendelkezik (71).

A gyógyszerforma porozitásának növelésével is sikeresen lehet a tabletták sűrűségét csökkenteni. Technológiai lehetőségként említhető például az ahogyan Sauzet és munkatársai hoztak létre teofillin tartalmú gasztroretentív tablettákat. A kísérleti összetételt nedves granulálással állították elő, örvényáramú berendezésben. A porozitás növelését úgynevezett túlgranulálással érték el. A kísérleteikben hidrofób anyagokat, úgymint Aerosil R972 és sztearinsavat használtak fel a tabletták előállítására, úgy hogy belső fázisba granulálták őket. A túlnedvesített masszát henger alakú PVC bliszterekben formázták tablettává, préssel nélkül, majd szárítószekrényben tömegállandóságig szárították. A visszamaradó termék elég porózusnak mutatkozott a felúszáshoz, melyhez a szárítás folyamán meg is olvadó sztearinsav is hozzájárult (72).

Hasonlóan a szájban széteső tabletták egyik gyártási eljárásához, a szilárd gyógyszerforma porozitását szublimációval is növelhetjük (73). Ilyen módszerrel állítottak elő metformin-hidrokloridot tartalmazó úszótablettákat. A kísérletben mátrixképző polimerként polietilén-oxidot (POLYOX™ WSR 301), míg szublimáltatható segédanyagként, racém kámfort felhasználva. Az összetételenként 1000 mg össztömegű tabletták azonnali úszásához már 40 mg porított kámfor elszublimálása elegendő volt. Meg kell jegyezni, hogy az eltávolítási lépés vákuum szárítószekrényben 60°C-on történt, a teljes folyamat azonban 24 óra alatt mutatkozott csak teljesnek (74).

A harmadik technológiai lehetőségként említhető a forró-ömlesztéses extrúzió, mely megvalósítható például ikercsigás extruderrel. A fejlesztők sztearinsavat, és vízben oldhatatlan polimereket (Kollidon SR, etil-cellulóz N7, Eudragit RSPO ill. RLPO) és víz beáramlást fokozó hidrofil polimereket, úgy mint hidroxipropil-cellulóz (Klucel™ MF), hidroxipropil-metil-cellulóz (METHOCEL™ K15M) és polietilén-oxidot (Polyox WSR 301) keverték össze és adagolták az extrúderbe, majd etil-alkoholt injektáltak be és nedvesítették vele a keveréket. A folyamat során habosított extrudátumokat állítottak elő, melyek azonnal és hosszú időn keresztül úsztak, valamint elnyújtott hatóanyag leadást biztosítottak. A betáplálástól a matricáig a hőmérséklet együtt fokozatosan és folyamatosan emelkedett, jóval az etil-alkohol forráspontja (78,4 °C) fölé, egészen 110 °C-ig. A magas hőmérséklet és nyomás (28-35 bar) miatt a matricánál a folyékony alkohol pillanatszerűen és teljesen elpárologott, mely a forró és képlékeny extrudátum expanzióját okozta, légbuborékokat hagyva maga után. A minták szferonizációja helyett csupán 1,5-2,0 mm-es hengerekre vágták a mintákat és ezeket vizsgálták a kutatók (23). Nagy előnye lehet a technológiának, hogy multi-partikulátumot lehet vele folyamatosan gyártani és akár későbbi gyártási lépésként szferonizálni. Hátrányként kell említeni a magas hőmérsékletet, az etil-alkoholos betáplálás miatt tűzveszélyes lehet, valamint előfordulhat hőérzékeny hatóanyagok degradációja is.

Az alacsony látszólagos sűrűséget szintén megőrizhetjük, ha a porkeveréket préselés helyett csak kapszulatokba töltjük, ahol is a porkeveréket csak tömörítik, hogy a betöltés után egységesen kitöltse a két kapszula fél által biztosított térfogatot. Ezeket nevezzük, a Bevezetésben is megemlítsük, HBS készítményeknek. A hatóanyagon és a töltést segítő segédanyagokon kívül nagy molekulatömegű hidrofil gélképző polimert is tartalmaznak, mely rövid idő alatt képes, a kapszulafal nedvesedésével, oldódásával egy időben, vizet megkötni és a tokon belül gélréteget képezni. Az így képződő gélréteg felelős a porkeverékben lévő levegő csapdázásáért, a vízbeáramlás és a hatóanyag kiáramlás lassítására. Többfajta polimer keverékével is létrehozható hasonló termék, alkalmas lehet erre például a kitozán, a nátrium-alginát és a hidroxipropil-metil-cellulóz, az agaragar, a poliakrilát vagy polimetakrilát változatok (75).

A hidrofil polimerek mellett azonban egyes lipidek is alkalmasak gyomorban úszó készítmények létrehozására. Ilyen segédanyag a glicerín-monooleát, mely képes vizes környezetben micellaképzésre. Vizes közegben pedig, a koncentrációtól függően, eltérő típusú folyadékkristályokat képezhet (76). A glicerín-monooleát vízfelvételét követően úgynevezett köbös fázisú lipid kettősréteg kialakulása egyben térfogatnövekedést is eredményez. Ez a

jelenség nemcsak olvadákképzéssel létrehozott, hanem a tablettába préselt összetételek esetén is jelentkezik (77). A duzzadás hatására a glicerín-monooleát alkalmas úszó összetételek létrehozására (78).

A készítmény úszását azáltal is elérhetjük, hogy gázfejlődés miatt annak sűrűsége a bevételt követően kezd el csökkenni. Ennek a legegyszerűbb kivitelezési módja az, hogy szén-dioxid képződés indul el, a képződött gázbuborékokat pedig csapdába ejtjük. A technológiai elgondolás a pezsgőtablettákra, illetőleg a pezsgő granulátumokra hasonlít. Leggyakrabban nátrium-hidrogénkarbonátot vagy egyéb karbonát tartalmú vegyületet kevernek a készítménybe. A gáz csapdázására, kiváló lehetőséget adnak a hidrofil mátrix tabletták előállításához is alkalmazott polimerek. Az ilyen elgondolás után létrehozott tabletták esetében leírták a gázbuborékok hatóanyag leadást lassító hatását is, tekintve, hogy a gél rétegben a gázbuborékok, mint diffúziós barrier viselkednek (52). A szén-dioxid fejlődés nagyban függ a gyomor kémhatásától, hiszen a karbonát kémiai bomlása csak savas közegben megy végbe megfelelő reakció sebességgel. Ennek kiküszöbölésére gyakran alkalmaznak citromsavat vagy borkősavat a készítményekben, így csupán a víz jelenlétére van szükség a felúszás elindításához, ám még így is számolni kell egy úgynevezett késleltetési idővel (lag-time), mely a gyomorba érkezés és a tartós úszás kialakulása között eltelt idővel egyenlő (74).

A tabletták mellett olyan pelletek is előállíthatók, amely szén-dioxid visszatartásával úsznak fel. Erre kiváló példa az a megvalósítási forma, amely esetben fluidizációs módszerrel bevont hatóanyagos pelletekre egy Eudragit®RS 30 D típusú alacsony permeabilitású filmbevonatot vittek fel, ezt követően erre nátrium-hidrogénkarbonátos réteget is építettek. Végezetül Eudragit®RL 30 D bevonattal látták el a pelleteket, amely magasabb permeabilitásának köszönhetően elegendő mértékben biztosította a savas közeg beáramlását. A kutatók publikációja alapján a lag time kevesebb, mint 2 perc volt.

Az ilyen gyógyszerformák előnye, hogy viszonylag nagy termelékenységgel és egyszerű technológiával gyárthatóak, de a gázfejlődés megindulásáig valamint addig, míg elegendő gáz nem csapdázódik, a gyógyszerforma lesüllyedt állapotban van. Ez akár több mint 5 perc is lehet. Fennáll a veszélye, hogy a gyomortartalommal elkeveredve idő előtt a vékonybélbe jut a készítmény (79).

#### 3.5.4.2. Lesüllyedő nagy sűrűségű gyógyszerformák:

A gyomornedvnél nagyobb sűrűségű gyógyszerformák, elméletben, a gyomor nagyobb görbületének aljára süllyednek le, így maradnak tovább a

gyomorban. Irodalmi állítás szerint ez megközelítőleg 2,5 g/ml érték feletti sűrűség esetén lehet hatékony (80). A sűrűség növekedése az extrudált, majd szferonizált pelletekben bárium-szulfát hozzáadásával történt. A placebo pelleteket radioaktív  $^{99m}\text{Tc}$  hozzáadásával jelölték. A különböző sűrűségű pelletek mindegyike 1,2 és 1,4 mm közötti szemcsenagyságú volt, de szignifikáns különbséget az 1,5; a 2,0 és a 2,4  $\text{gm/cm}^3$  sűrűségű pelletek gyomor tranzit idejében nem találtak (81). Egy másik kísérletben jelentős különbség csak akkor adódott, ha a pelletek sűrűsége 2,8  $\text{g/cm}^3$  volt. Csakis ilyen esetekben észleltek statisztikailag jelentős tartózkodási idő megnyúlást, mind éhgyomori, mind étkezést követő állapotban (82).

### 3.6. Az eddig kifejlesztett formulációk esetében felmerülő akadályok:

Monolit mátrix létrehozható a kapszulatokon belül folyékony vagy félszilárd ömledék letöltésével, de ennek a termelékenysége a pellet vagy porkeverék töltéséhez viszonyítva kisebb (27).

Számos hatóanyag rendelkezik alacsony vagy elhanyagolható vízdoldhatósággal. Az alacsony biohasznosíthatóságot növelni szükséges felületaktív segédanyagokkal (39).

Elnyújtott hatóanyagleadású és/vagy gasztroretentív formuláció létrehozása szintén szükséges lehet rövid eliminációs félelet idejű hatóanyagok esetében (59).

A gázfejlődésen alapuló formulációk lebegésének kialakulása függhet a gyomortartalom kémhatásától, valamint akár 5 percbe is beletelhet, hogy a készítmény úszása megvalósuljon (74).

A tablettá alakú készítmények porozitásának növelése szublimációval is megvalósítható, a tabletták kezdettől fogva lebegnek, és nyújtott hatóanyag-felszabadulást biztosítottak, de a szublimációs folyamat több mint 8 óra múlva lesz teljes (74).

Úszókapszulák esetén egy viszkózus gél keletkezik, mely a kezdetektől fogva úszik, de a keletkezett gél meglehetősen képlékeny és fizikailag nem különösebben ellenálló, a gyomor keverő mozgása elkenheti (66).

Extruder alkalmazásával, gáz expanziójával habosított gyógyszerformák előnye, hogy kezdettől fogva úsznak. Hátrány viszont, hogy az előállítási eljárást nyomásálló berendezésben kell végezni. Az eljárás bár alkalmas folyamatos gyártásra, de az extrudátumokat darabolni szükséges. Ezek a tabletták viszont a darabolás és az így kialakult élek és érdes vágási felszínek miatt közvetlenül nem alkalmasak lenyelésre (23). További akadály lehet, hogy az eljárás során

alkalmazott nagy nyomás és hőmérséklet a kristályos hatóanyagok esetén polimorf módosulást okozhat (26).

#### 4. Célkitűzés:

A PhD értekezésem céljául kitűztük, hogy az eddig a gyakorlatban alkalmazott olvadék technológiai módszerek mellett új típusú módosított hatóanyag leadást biztosító eljárásokat és módszereket dolgozzak ki, amelyekkel:

- granulálás és tablettázás nélkül, elnyújtott hatóanyag leadást biztosító mátrix rendszer hozható létre
- olvadék alapú mátrix rendszerek alakíthatóak ki, lezárt kemény kapszula tokon belül
- habosított olvadék hozható létre, amely alkalmas kemény kapszulatokba való öntésre
- habosított olvadék formuláció kidolgozása, amely alkalmas szabályozott hatóanyag-leadás biztosítására
- minden esetben alkalmas gyógyszer technológiai, fizikai kémiai vagy képalkotó módszerekkel megfelelően jellemezzük az előállított kísérleti összetételeket, különös tekintettel a hatóanyag leadás jellemzésére.

## 5. Anyagok és módszerek:

### 5.1. Kísérleti anyagok:

Az *in situ* létrehozott lipid mátrixot tartalmazó kapszulák előállításához az alábbi anyagokat használtam fel. Paracetamol (ACP), cetil-sztearil alkohol (CSA) és metronidiazol (MNZ) Ph. Eur. minőségben a Hungaropharma Zrt.-től (Budapest, Hungary) szereztük be. Mikrokristályos cellulózokat (MCC), Vivapur 200, 12 és 100 a JRS Pharma termékmintái voltak (Rosenberg, Németország). A diklofenák nátriumsót (DS) a Cayman Chemical Company-tól rendeltük (Ann Arbor, Michigan, USA). Gelucire<sup>®</sup> 50/13 (GC) amely a Gattefossé (Saint-Priest, Franciaország) nevű cég termékmintája volt, termékmintaként kaptuk meg a kísérletben felhasznált Ethocel<sup>™</sup> 100 FP Premium nevű etil-cellulózt (EC) is a Colorcon<sup>®</sup> Limited Kft-től (Budapest, Magyarország). A 0-s méretű kemény zselatin kapszulákat (Coni-Snap<sup>®</sup>) a Capsugel (Morristown, New Jersey, USA) nevű cégtől rendeltük meg. Minden más anyag és reagens analitikai tisztaságú volt és a Sigma-Aldrich Kft.-től (Budapest, Magyarország) szereztük be.

Az olvadék habosításával készített ömlesztett gyógyszerformák előállításához Polietilén-glikol 4000 (PEG4000), sztearinsav, 50-es típus (SA), és MNZ Ph. Eur. minőségben a Molar Chemicals Kft-től (Halásztelek, Magyarország). A Gattefossé (Saint-Priest, Franciaország) nevű cég termékmintája volt a felhasznált Labrasol<sup>®</sup> is. Minden más ezen kísérletekhez és vizsgálatokhoz felhasznált anyag és reagens analitikai tisztaságú volt és a Sigma-Aldrich Kft.-től (Budapest, Magyarország) kerültek beszerzésre.

A könnyebb áttekinthetőség érdekében a két formuláció kísérleti módszereinek részletes leírását a két témakör szerint csoportosítva mutatom be.

### 5.2. *In situ* létrehozott lipid mátrix rendszerek módszerek:

#### 5.2.1. Kapszula tokok vizsgálatai

5.2.1.1. A melegítési körülmények hatásai az üres kapszulatokok szárítási veszteségére: Régóta ismert, hogy a zselatinból készült kapszulatokok mechanikai tulajdonságát víztartalmuk alapvetően befolyásolja (83), amely a tárolási környezet relatív páratartalmától függően változik (32). A vizsgálat során az üres kapszulatokokat kettő csoportba osztva vizsgáltam, fedett és fedetlen csoportban. A lefedett kapszulákat üvegedénybe tettem, melyet műanyag fedéllel zártam le. A fedetlen kapszulatokokat eldobható műanyag bemérőcsónakokba

helyeztem. Ezután egy 63°C-ra előmelegített szárítószekrénybe (Memmert SFE 550, Memmert GmbH, Németország) tettem a kapszulákat 10, 20 és 30 percre (84). A kapszulák tömegét a vizsgálat előtt és az előírt melegítés időtartama után is azonnal megmértem és ez alapján kiszámítottam a nedvességtartalmukat. A teljes nedvességtartalom meghatározáshoz a kapszulákat 105 °C-on egy éjjelen keresztül szárítottam. (32) A lefedett és fedetlen kapszulák nedvességtartalmának meghatározására a tesztet követően 1 nappal, 1 héttel és 1 hónappal is sor került.

#### 5.2.1.2. A melegítés hatása a kapszulatokok törékenységre:

A törékenységet 2 különböző módszerrel vizsgáltam. Elsőként ún. Tube-tesztet végeztem, amely esetben 8 cm magasságról 100 grammos fémsúlyt kell 1 db üres tokra ejteni (32). A súly, átmérője 245 mm, amely súly egy esést irányító hengerben helyezkedik el. 150 db üres kapszulát vizsgáltam, melyet 3 db egyenlő darabszámú csoportra bontottam. A fedetlen kapszulákat egy üveg főzőpohárba helyeztem, míg a fedetteket egy alufóliával lezárt üveg pohárba. Az üveg pohárba helyezett 2 csoportot 11 percig 63°C-on melegítettem, míg a kontroll csoportot a gyártó által előírt ideális tárolási körülmények között tartottam. A Tube-tesztet minden esetben a meleg kapszulák szobahőmérsékletre történő lehülése után végeztem.

A második típusú törékenységvizsgálatban 20 darab üres és 20 db laktóz-monohidráttal töltött kapszulát melegítettem az előzőekben leírt protokoll (11 percig 63 °C) szerint. Lehülés után mindkét csoportot ellenőriztem repedések és szivárgás jelei után kutatva. A vizsgálatához egy Erweka TA40 típusú friabilátort használtam, a forgás sebessége standard 25 fordulat/perc volt. A vizsgálatot 4 és 12 percig végeztem majd a teszt végeztével a kapszulákat manuálisan újra ellenőriztem, hogy található-e rajtuk repedés, valamint felfedezhető-e porkifolyás vagy szivárgás nyomai.

#### 5.2.2. A megfelelő adszorbens segédanyag kiválasztása:

A különböző típusú cellulóz származékok, mint adszorbens jelöltek, hatását a lipid mátrixok állományára a következő módszerrel vizsgáltam. A GC-t és a CSA-t az EC-zal vagy a különböző típusú MCC-ok egyikével kevertem össze egy mozsárban pisztillus segítségével, majd a keveréket PVC/PvdC bliszter kerek lyukaiba (11 mm-es átmérő és 8 mm mélység) töltöttem. A keverék minden esetben 15% CSA-t, 40%- GC-t és 45%-ban valamely cellulóz származékot tartalmaztak. A betöltés után a blisztereket 11 percre 63 °C-ra előmelegített szárítószekrénybe helyeztem. A hőmérséklet és a melegítés időtartama előkísérletekben került megállapításra, ahol is azt ellenőriztem, hogy a felhasznált olvadékképzők ezen a

hőmérsékleten és ezen rövid idő alatt megolvadnak-e. 11 perc eltelté után a blisztereket kivettem a szárítószerkényből és megvártam, amíg szobahőmérsékletre hűlnek. A képződött mátrixokat óvatosan kiemelten a bliszter fészkeiből, majd szemrevételezés után a törési szilárdságukat Brookfield CT3 (Brookfield Engineering Laboratories, MA, USA) típusú állományelemző műszerrel mértem meg, a méréseket Texture Pro CT program (Brookfield Engineering Laboratories, MA, USA) segítségével rögzítettem és elemeztem. A szükséges adszorbens mennyiségét minden hatóanyag esetében előkísérletekben határoztam meg.

#### 5.2.3. A Gelucire 50/13 és a cetil-sztearil alkohol porítása:

Az olvadékképzők porítását az indokolta, hogy a GC és a CSA pasztilla és pellet formájában kerül forgalomba, amely nem teszi lehetővé hogy szilárd halmazállapotú porokkal homogénen összekeverhetőek legyenek. Mindkét anyag viszonylagosan alacsony olvadásponttal rendelkezik, a GC 50 °C körüli hőmérsékleten olvad meg (85), míg a CSA olvadási tartománya 49 és 56 °C között található (86). A porítást megkönnyítendő a GC-t 2-8 °C-os hűtőszekrénybe helyeztem 24 órára. Ezt követően szintén előhűtött mozsárban és hűtött pisztillussal törtem össze az anyagot majd a porított frakcióból a 355 mikronnál kisebb frakciót használtam fel. A CSA-t hűtés nélkül porítottuk és ugyanakkora méretű szitafrakciót használtam. Mindkét anyagot ezután már szobahőmérsékleten tároltam majd használtam fel a kísérletekhez.

#### 5.2.4. A nyújtott hatóanyag-leadású kapszulák előállítás:

6,5 grammnyi homogén keveréket állítottam elő a 2. táblázatban bemutatott összetételekből, majd kézi kapszulatöltő eszközzel 0-s méretű zselatin tokokba töltöttem őket. A betöltés és zárás után 11 percig 63°C-on melegítettem őket. A kapszulákat vízszintesen helyeztem el műanyag bemérő csónakokban. A megolvasztási lépést követően a kapszulákat lassan 35°C-ra hűtöttem vissza 5 perc alatt. Végezetül a kapszulákat hagytam szobahőmérsékletre hűlni.

összetétel	Hatóanyag	CSA	EC	GC	hatóanyag tartalom (mg) <sup>a</sup>
DS1	33%	0%	7%	60%	120,29
DS2	33%	5%	7%	55%	117,31
DS3	33%	10%	7%	50%	121,94
ACP1	33%	0%	12%	55%	109,1
ACP2	33%	5%	12%	50%	108,34
ACP3	33%	10%	12%	45%	111,83
MNZ1	40%	0%	10%	50%	155,34
MNZ2	40%	5%	10%	45%	149,1
MNZ3	40%	10%	10%	40%	150,72

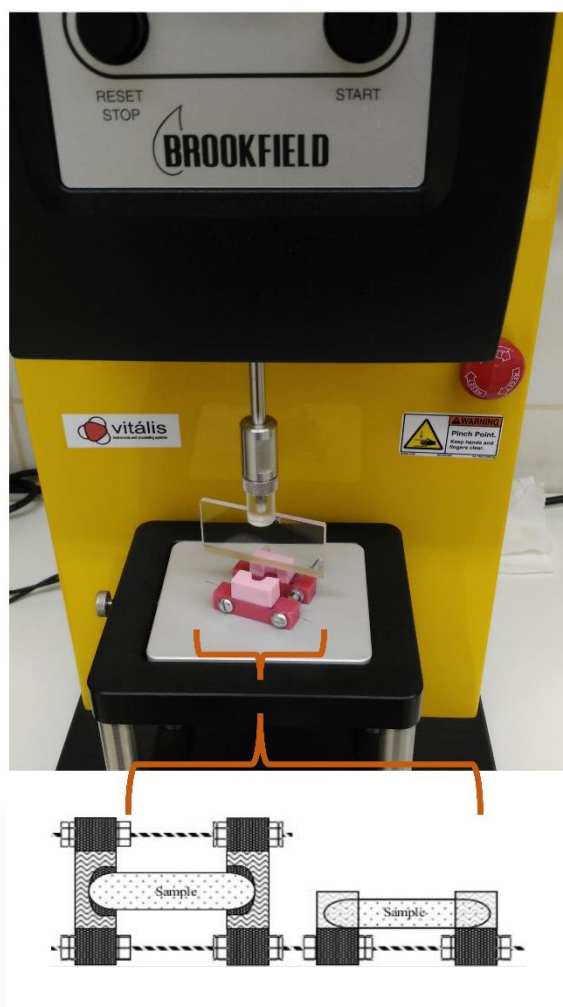
<sup>a</sup>A hatóanyag tartalom az egyedi tömegek és az elméleti összetétel alapján került kiszámításra.

2. táblázat: *in situ* képzett lipid mátrixot tartalmazó kapszulák összetétele

#### 5.2.5. Az *in situ* képzett lipid mátrixok szilárdsági vizsgálatai:

##### 5.2.5.1. A három pontos hajlítási teszt:

A kapszulatokon belül létrehozott mátrixok törékenységének vizsgálatához a választásunk a három pontos hajlításra esett. A tesztek elvégzéséhez egy általam tervezett és épített állítható méretű rögzítőelemet használtunk. A tesztek során Brookfield márkájú CT3 típusú állományelemző berendezést használtunk. A kapszulatokból a mátrixokat óvatosan kiemelve azokat rögzítőelembe fogtuk, majd a közepükönél egy TA7 típusú késes elemmel adott sebességgel lefelé nyomva a mintákat kettétörtük. A mérést Texture Pro CT programmal rögzítettük, majd az eltöréshez szükséges erő értékét grammal feljegyeztük. A lipid mátrix olvadákképzőire jellemző tárolás közben keményedést vagy lágyulást úgy vizsgáltuk, hogy a mintákat 1 hónapon keresztül 18 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten és 40%-65% relatív páratartalom közötti környezetben tároltuk (32, 87). Az 1. ábrán az egyedi tervezésű rögzítőelem és a három pontos hajlítási teszthez használt berendezés látható.



1. ábra: Három pontos hajlításhoz használt műszer és rögzítőelem.

#### 5.2.5.2. A diklofenák-nátriumsót tartalmazó mátrixok képlékenységi tesztje:

A vizsgálatot csak a diklofenák nátriumot tartalmazó mátrixokon végeztük el, mert tárolás közben lágyulást tapasztaltunk. A mérés során a CT3 típusú állományelemzőt egy TA11/1000 típusú hengeres próbatesttel szereltük fel (átmérő: 25,4 mm), majd a berendezéssel állandó sebességgel (0,5 mm/s) addig nyomtuk a próbatesttel a mátrixokat, míg 4500 grammal kifejezett ellenállást nem tapasztaltunk. A mérőprogram pedig rögzítette a deformáció mértékét milliméterben.

#### 5.2.6. NIR mérések:

A mérésekhez ThermoScientific Antaris II típusú (ThermoFisher Scientific, USA) FT-NIR spektrométert használtunk. A minták spektroszkópiai vizsgálatát belső háttér integrálógömb feltétellel végeztük el. A felbontás  $4\text{ cm}^{-1}$  volt, a szkennelés szám 128, víz és szén-dioxid korrekció mellett. A spektrumokat Spectragryph optikai spektroszkópiai szoftverrel (v1.0.2, Dr. F. Menges, Berchtesgaden, Németország) Sovány Tamás értékelte.

#### 5.2.7. Termoanalitikai mérések:

Differenciális pásztázó kalorimetriai (Differential scanning calorimetry, DSC) méréseket DSC 821e típusú műszerrel (Mettler-Toledo GmbH, Svájc) végeztük. A méréseket  $25\text{ °C}$ -on kezdtük, majd a  $10\text{ °C/min}$  sebességgel  $500\text{ °C}$ -ig melegítettük a mintákat. A méréseket Ar atmoszféra alatt végeztük (tisztaság: 99,999%,  $70\text{ cm}^3\text{ min}^{-1}$  áramlási sebesség).  $5\pm 1\text{ mg}$  mennyiségű mintát mértünk  $40\text{ }\mu\text{l}$ -es térfogatú alumínium edényekbe, majd a kalorimetrias görbét STARE szoftver segítségével rögzítettük és értékeltük.

A minták jellemzői közül a melegítés hatására bekövetkező tömegváltozást termogravimetria (TG) segítségével tanulmányoztuk. A mérést TG/DSC1 típusú (Mettler-Toledo GmbH, Svájc) berendezés segítségével  $\text{N}_2$  atmoszféra alatt (tisztaság: 99,999%,  $70\text{ cm}^3\text{ min}^{-1}$  áramlási sebesség) végeztük. A TG méréseket  $25\text{ °C}$ -on kezdtük, majd a  $10\text{ °C/min}$  sebességgel  $500\text{ °C}$ -ig melegítettük a mintákat.  $10\pm 1\text{ mg}$  mennyiségű mintát mértünk  $100\text{ }\mu\text{l}$ -es térfogatú alumínium edényekbe, majd a kalorimetrias és tömegváltozás görbét STARE szoftver segítségével rögzítettük és értékeltük ki.

#### 5.2.8. Por röntgendiffrakciós mérések:

A por röntgendiffrakció (Powder X-Ray Diffraction, PXRD) mérésekhez a mintákat finom porrá daráltam. A pormintákat a legkisebb mennyiségű CryoOil (Mitegen) segítségével labdacsokká formáltuk, majd egy Mylar hurkon rögzítettük azokat. A mintákat  $25\text{ °C}$ -on egy Bruker D8 Venture típusú műszerrel (Photon 200 CMOS detektor többrétegű tükrös monokromátorral szerelve,  $\text{CuK}\alpha$  INCOATEC  $1\mu\text{S}$  mikro-fókuszos sugárforrással,  $\lambda=1,54178\text{ \AA}$ ) mérte. A  $360^\circ$ -os méréseket optimalizált  $120\text{ mm}$ -es detektor távolsággal végeztünk 1 perces

gyűjtési idő mellett. A nyers mérési adatokat Bruker APEX3 program (v2017.3 \*Bruker AXS Inc.) felhasználásával integráltuk és értékeltül ki.

#### 5.2.9. Diklofenák nátrium tartalmú mátrixok HPLC analízise:

A DS jelű mintákon észlelt olvadék-hatóanyag kölcsönhatások miatt folyadék kromatográfiás vizsgálatot végeztünk annak kiderítésére, hogy a mintákban mekkora mértékben észlelhető diklofenákból keletkezett bomlástermék. Az analitikai vizsgálati módszert Merck-Hitachi ELITE LaCrom (L-2310 típusú pumpával, gázmentesítővel, autoinjektorral és L-2300 típusú termosztálható kolonna kamrával és diódasoros detektorral szerelve) berendezéssel végeztük el. A kolonna hőmérsékletét a vizsgálat alatt 25 °C-on tartottuk, a detektor a 220 és a 400 nanométeres tartományban végzett adatgyűjtést. Az elválasztáshoz Zorbax Eclipse Plus C8, (4,6 x 150 mm, 5,0 µm, end-capped) kolonnát használtunk (Agilent, Santa Clara, CA, USA). Az injektálási térfogat 20 µl, az eluens áramlási sebessége 1,0 ml/perc volt. Az A jelű mobil fázis 0,5 g/L koncentrációban tartalmazott R foszforsavat és 0,8 g/L koncentrációban R nátrium-dihidrogén-foszfátot. A vizes oldat kémhatása pH 2,5-re volt beállítva. A B jelű mobilfázis metanol volt. A két folyadékot 34:66 térfogatarányban kevertük össze. A mintagyűjtés és kiértékelés EZChrome Elith™ szoftveren (Hitachi, Tokyo, Japán) történt. A HPLC analízist frissen készített lipid mátrixokon, valamint 18 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten és 40%-65% relatív páratartalom közötti környezetben 2 évig tárolt mintákon is elvégeztük.

A mintákat 900 ml pH 6,8 kémhatású foszfát puffer oldatban feloldottam, majd 0,2 mikronos PES membránszűrőn megsűrtem az oldatokat. A szűrt oldatot metanollal felhígítottam (10x és 100x) majd ezen metanos oldatokat injektáltuk.

#### 5.2.10. *In vitro* kioldódás vizsgálat:

Forgókosaras kioldódási módszert használtam, ERWEKA DT800 kioldódás vizsgáló készülékkel az érvényes Európai Gyógyszerkönyv előírásai szerint. A forgási sebesség 100 fordulat/perc, a kioldóközeg pedig 900 ml Ph. Eur. 9 előírásai szerint készített, de pankréász por nélküli mesterséges bélnedv (pH: 6,8), a hőmérséklet  $37 \pm 0,5$  °C volt. Szabályos időközönként 4 ml-nyi közeget kivettem az edényekből melyet megegyező térfogatú friss oldattal pótoltam. A mintákat 0,45 mikronos PTFE membránszűrővel szűrtem, majd a mintákat tízszeresükre hígítottam tisztított vízzel. A kioldódott DS, ACP és MNZ mennyiségét UV-Vis

módszerrel mértem (Shimadzu UV-1601, Shimadzu Corp., Kyoto, Japán) 276 (88), 243 (89) és 320 (90) nanométeres hullámhosszon. Három párhuzamos mérést végeztem minden összetétel esetében. Friss és 1 hónapig tárolt minták kioldódási görbéjét is meghatároztuk.

#### 5.2.11. Kinetikai és matematikai analízis:

A kioldódási profilok összehasonlíthatóságának és a köztük lévő hasonlóság és különbség értékének meghatározása érdekében modell-független analízist végeztem. Különbözőségi, f1 faktor és hasonlósági f2 faktor számolásával hasonlítottam össze (91) az *in situ* lipid mátrixok friss és 1 hónapig tárolt hatóanyag leadását.

$$f1 = \frac{\sum_{j=1}^n |R_j - T_j|}{\sum_{j=1}^n R_j} \times 100$$

$$f2 = 50 \times \log \left\{ \left[ 1 + (1/n) \sum_{j=1}^n w_j |R_j - T_j|^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

ahol n a mintavételi időpontok száma, R<sub>j</sub> és T<sub>j</sub> a referens és a teszt készítményből az j-edik időpontban átlagosan kioldódott hatóanyag %-ban kifejezve.

A kioldódási hatékonyság (dissolution efficacy, DE) (92) szintén kiszámításra került mind a friss, mind az 1 hónapig eltárolt mintáknál az alábbi képlet segítségével:

$$DE = \frac{\int_0^t y \times dt}{y_{100} \times t} \times 100\%$$

ahol y a kumulatív százalékos kioldódás t időben.

A hatóanyag felszabadulásának kinetikai modellezéséhez a kioldódási adatokat nulladrendű, elsőrendű és Korsmeyer-Peppas modellekhez történő nem-lineáris illesztéssel végeztük SigmaPlot szoftverrel (Systat Software Inc., USA) (92).

nulladrendű kinetikai modell:

$$Q = Q_0 + k_0 t$$

ahol Q a kioldódott hatóanyag mennyisége t időben, Q<sub>0</sub> a hatóanyag kezdeti mennyisége k<sub>0</sub>, a sebességi állandó.

elsőrendű kinetikai modell:

$$Q_t = Q_0 \times e^{-k_1 t}$$

ahol, Q<sub>t</sub> a visszamaradt hatóanyag mennyisége t időben, Q<sub>0</sub> a hatóanyag kezdeti mennyisége, e az Euler-féle szám és k<sub>1</sub>, a sebességi állandó.

Korsmeyer-Peppas modell:

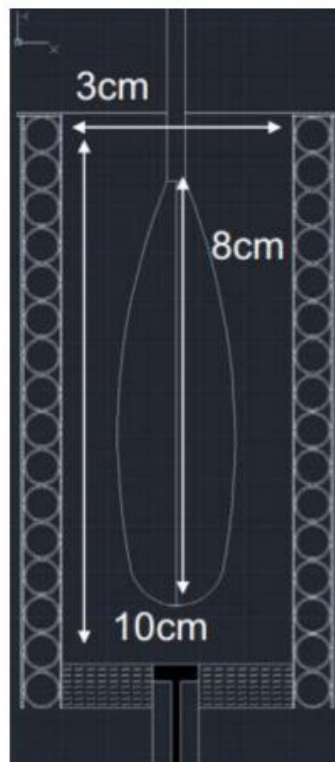
$$\frac{Q_t}{Q_\infty} = k_{kp} t^n$$

ahol a  $Q_t/Q_\infty$  hányados a t időpontig felszabadult hatóanyag frakció,  $k_{kp}$  a sebességi állandó, míg n a felszabadulási kitevő (92).

### 5.3. Gáz diszpergálással habosított olvadékok módszerei:

#### 5.3.1. Habosító berendezés felépítése és működése:

Az olvadékképzők olvasztására, a hatóanyag, MNZ porának diszpergálására, a habosítás elvégzésére valamint az olvadék formába öntéséhez egy saját tervezésű és építésű, szakaszos üzemű temperálható és zárható aljú tartályt építettünk. A tartály felépítését tekintve egy 60 ml térfogatú polipropilén cső, melynek az aljába egy 10 mm átmérőjű szelep van építve. A cső külső részére 6,0 mm átmérőjű műanyag csőkígyó van tekerve, melyben a hőmérsékletet beállítandó víz kering, a csőkígyó temperálását egy a Julabo ME keringető szivattyúval szerelt Julabo F25 termosztát végzi. Az olvasztó és termosztáló edénybe egy 1 mm átmérőjű rozsdamentes acélból készült négyszárú drótkeverő merül. A keverő acentrrikusan van elhelyezve drótszárainak faltól mért legkisebb távolsága 2,0 mm. A drótkeverő forgatásáról egy szabályozható fordulatszámú IKA EURO-ST D keverő gondoskodik. A berendezés pontos méretei és összeállítása a 2. ábrán láthatóak.



2. ábra: Saját tervezésű és építésű olvasztó, homogenizáló és habosító berendezés habverő típusú keverőelemmel. A számok az átmérőt, a mélységet és a habverő elem hosszát mutatják.

### 5.3.2. A hőmérséklet hatása az olvadt szuszpenzió viszkozitására:

Az olvadék, 30% MNZ-t tartalmazó PEG 4000, hőmérséklet-viszkozitás összefüggésének meghatározására Rheolab QC (Anton Paar Magyarország Kft.) rotációs reométert használtunk termosztált koncentrikus henger alakú mérőcellával. A cella hőmérsékletét Viscoterm VT2 vízfürdővel (Anton Paar Magyarország Kft.) szabályoztuk. A viszkozitásgörbéket RheoPlus szoftverrel rögzítettük. A mérőegységet előzetesen 65 °C-ra melegítettük, majd a homogén diszperzióval feltöltöttük. A méréseket 65 °C és 53 °C között végeztük, 2 °C-os hőmérsékleti lépcsőket beiktatva, 1000 fordulat/perc nyírási sebesség mellett.

### 5.3.3. Az olvadékok habosítása:

A 3. táblázatban látható összetételek 40 grammját a következő módszerrel habosítottuk. A PEG 4000, a Labrasol<sup>®</sup> és a SA megfelelő tömegeinek kimérése után az anyagokat a 65 °C-ra előmelegített olvasztóedénybe helyeztük, majd lassú, 50 ford/perc sebességű keverés mellett olvasztottuk meg őket. A teljes olvadás után adtuk hozzá a MNZ (125-180 mikron átlagos szemcseátmérőjű) porát, majd 300 ford/perc forgási sebességgel 10 percig diszpergáltuk az olvadékban. Az idő letelte után az olvasztóedényben keringő vizes közeg hőmérsékletét 53 °C-ra állítottuk, ez volt a hűtési lépés. Amint elérte az 53 °C-t a közeg hőmérséklete 5 percig még 300 ford/perc sebességgel kevertük az olvadt szuszpenziót. A habosítás lépést 2000 ford/perc sebességgel végeztük, mikor is a drótkeverő fogása miatt mechanikusan diszpergáltunk, légköri nyomáson levegőt az olvadékba. A habosítási lépés maximum 5 percig tartott. Ezután a meleg

<b>Formuláció</b>	<b>MNZ</b>	<b>SA</b>	<b>PEG 4000</b>	<b>Labrasol</b>
M1	30%	0%	70%	0%
M2	30%	0%	68,5%	1,5%
M3	30%	0%	67,5%	2,5%
M4	30%	5%	63,5%	1,5%
M5	30%	10%	57,5%	2,5%
M6	30%	5%	65%	0%
M7	30%	10%	60%	0%

3. táblázat: A habosított olvadékok összetételei.

habos olvadékot az alsó kifolyónyíláson keresztül fém öntőformába ( $V = 1,027$  ml) engedték, ahol a kihűlést követően megszilárdult.

#### 5.3.4. Pásztázó elektronmikroszkópos képalkotás és átlagos cellaátmérő meghatározása:

Hitachi TM3030 Plus asztali elektronmikroszkópot használtunk a felvételek elkészítéséhez és a szilárd habok jellemzéséhez. A mintákat kettétörésük után, a törési felszínükkel felfelé rögzítettük a mintatartóba. Ez követően aranyréteggel történő bevonás nélkül, felvételeket készítettünk azokról (93). A buborékok vagy üregek átlagos méretének meghatározásához a minta 3 különböző régiójából összesen 100 cella átmérőjének megméréseivel (GIMP 2.8 szoftver) számítottam ki az átlagos buborékátmérőt.

#### 5.3.5. MikroCT mérések:

A megszilárdult olvadékok és szilárd habok belső mikrostruktúráinak feltérképezése céljából mikrokomputer tomográfias képalkotási vizsgálatot folytattunk. A vizsgálatot M7 összetételen végeztük el a következő protokoll szerint. A standard gyártási protokoll szerint diszpergáltuk a MNZ-t az olvadékban, majd pedig a habosítási lépés előtt közvetlenül egy 5 mm belső átmérőjű műanyag csővel mintát vettünk a homogén diszperzióból, majd a csőben lévő anyagot hagytuk abban kihűlni, ez volt a habosítás előtti minta. A habosítási lépést követően azonnal mintát vettünk megegyező technikával a habos diszperzióból, majd hagytuk kihűlni a diszperziót a műanyag csőben, ez volt a habosított minta. A kihűlt mintákat azután 5-6 mm-es henger alakú darabokra vágtuk, és kevés gyurmaragasztó segítségével egymásra ragasztottuk őket, majd ezt a mintát használtuk a képalkotásra. A méréseket SkyScan 1272 típusú asztali mikroCT rendszerrel végeztük el. A szkennelés paraméterei a következők voltak: pixel méret: 5 mikron, mátrix mérete: 1344x2016 (sorok x oszlopok), feszültség: 50 kV, áramerősség: 200  $\mu$ A. A szkennelést követően SkyScan NRecon (verziószám: Version: 2.0.4.2) szoftvercsomaggal illesztettük össze a keresztmetszeti képeket. A méréseket DICOM és BPM kimeneti formátumban mentette el.

#### 5.3.6. Kioldódás és úszási képesség vizsgálatok:

A habosított és úszó termékek kioldódás vizsgálatát 900 ml térfogatú, Ph. Eur. 9 előírásai szerint készített, pepszin nélküli pH 1,2 kémhatású sósav és nátrium-klorid vizes oldatában

végeztük el (31, 94). A kioldódás vizsgálatot forgólapátos módszerrel végeztük, 75 ford/perc lapát sebességgel, 37 °C-on Erweka DT800 kioldódás vizsgáló készülékkel. Szabályos időközönként 4 ml mintát vettünk, melyet azonnal pótolunk tiszta kioldóközeggel. A mintákat tisztított vízzel hígítottam, majd 0,22 µm-es PES membrán szűrőn keresztül megsűrtem az oldatokat. A kioldódott MNZ mennyiségét UV-Vis módszerrel határoztam meg, 278 nm-en (Shimadzu UV-1601, Shimadzu Corp., Kyoto, Japán). Minden összetételből 3 párhuzamos mintával végeztük a vizsgálatot. A minták úszását a vizsgálat ideje alatt szemrevételezéssel folyamatosan követtük.

### 5.3.7. Mátrix erózió és vízfelvétel meghatározása:

A habosított mátrixok erózióját és duzzadási tulajdonságait a következőképpen vizsgáltam.

A minták kiindulási tömegeit a kísérletek előtt megmértem és feljegyeztem ( $m_{kiind}$ ), majd a kioldódóedénybe helyeztem, ahogy Kioldódás és úszási vizsgálatoknál leírásra került. A mintákat 1, 3, 5, 7 és 10 óráig hagytam a kioldóedényben folyamatos keverés mellett, majd kivételüket követően a mintákról a felesleges vizet leitatva megmértem a nedves tömegüket ( $m_{nedv}$ ). A mintákat ezután 45 °C-on 48 óráig szárítottam (Memmert SFE 550, Memmert GmbH, Németország) tömegállandóságig, majd a maradványok száraz tömegét megmértem ( $m_{szár}$ ) (74). Minden időpont esetében összetételenként 3 párhuzamos mintával dolgoztam.

A Vízfelvétel % a következő képlettel került kiszámításra (95):

$$VF\% = \frac{m_{nedv} - m_{szár}}{m_{nedv}} \times 100$$

A habosított mátrixok erózióját és a visszamaradt mátrixok mennyiségét (VM%) a következő képletekkel számoltam ki (96):

$$Erodált\ \% = \frac{m_{kiind} - m_{szár}}{m_{kiind}} \times 100$$

$$VM\ \% = 100\% - Erodált\ \%$$

### 5.3.8. Kinetikai és matematikai analízis:

Az M4-M7 összetételek kioldódás profiljainak modell-független és modell függő analízisét az 5.2.11 pontban leírtak szerint végeztem el, annyi különbséggel, hogy itt csak a friss mintákat elemeztem és hasonlítottam össze.

### 5.3.9. A szilárd habok állományelemzése:

A szilárd habok mechanikai szilárdságának vizsgálatához állományelemzést végeztünk. A száraz mintákat 25 °C-on vizsgáltuk. Annak érdekében, hogy a habosított és úszó minták kioldóközegbeli mechanikai szilárdságának változását vizsgáljuk, a mintákat az 5.3.7 számú Mátrix erózió és vízfelvétel meghatározása alfejezetben leírtak szerint kioldóedénybe tettük, majd a 900 ml sósavas vizes közeghez 20 csepp 5 m/m%-os Sicovit® Tartrazine (BASF, Ludwigshafen, Németország) sárga színű festékoldatot adtunk. A sárga színű festék oldat hozzáadásával a célunk az volt, hogy nyomon követhetővé tegyük a nedvesedési frontot a mátrixokon belül. A mintákat 1, 3, 5, 7 és 10 óra múlva kivettük a kioldóedényekből, majd leitattuk róluk a felesleges vizet. Brookfield CT3 állományelemző készülékkel végeztük a méréseket, a próbatest egy TA25/1000 típusú plexi henger volt (d: 50,8 mm), a műszer a mérés során 0,50 mm/s állandó sebességgel nyomta a mintákat, 4500 grammnyi ellenállásértékig. A célnyomás értékén a berendezés 5 másodpercig összenyomva tartotta a mintákat, majd ezután a próbatest felemelkedve visszatért a kiindulási helyzetébe.

### 5.3.10. Statisztikai elemzés:

A statisztikai elemzésekhez és számolásokhoz SigmaStat szoftvert (3.1 verzió; SPSS Inc.) és GraphPad Prism® (Verzió 6.01, GraphPad Software Inc., USA) szoftvert használtam. 2 csoport összehasonlítását t-pórbával, míg varianciaanalízissel kettőnél több csoport összehasonlítását végeztem el mind az *in situ* létrehozott lipid mátrixok és mind a gáz diszpergálással habosított olvadékok esetén. Amennyiben a p értéke kisebb volt, mint 0,05 a különbségeket szignifikánsnak ítéltük (97).

## 6. Eredmények:

### 6.1. Az *in situ* előállított lipid mátrixok formulázási és karakterizálási kísérletei:

6.1.1. A melegítési körülmények hatásai az üres kapszulatokok szárítási veszteségére:  
Az üres zselatin kapszulák nedvességtartalmát a melegítés időtartama szignifikánsan befolyásolta. A kiindulási kontroll üres kapszulák nedvességtartalma 14,1 % volt, mely teljesen megfelel a gyártó által ajánlott tárolási körülményhez kapcsolódó optimális víztartalomnak. (34). Mindenféle megelőző intézkedés nélkül 10 perc melegítés 63 °C-on a kapszulák nedvességtartalmát 9,38%-ra csökkenti, 20 és 30 perc után a nedvességtartalom 7,63%-ra és 7,22%-ra csökken. Azáltal, hogy a vízpára szabad eltávozását megakadályoztuk a tokok lefedésével, 30 perc melegítés is csak mindössze 12,97%-ra csökkentette a nedvességtartalmat.

### 6.1.2. A melegítés hatása a kapszulatokok törékenységére:

A Tube-teszt eredményeként 16 db fedetlen kapszula tört el, a 4 db eltört, de fedetten melegített kapszulához képest. A kontroll kapszulák esetében elvégezve a vizsgálatot mindössze 3 db tört el az 50 mintából. A friabilátorban végzett kísérletben, 12 perc elteltével sem láttunk törött kapszulákat vagy tapasztaltunk repedést vagy szivárgást.

### 6.1.3. A megfelelő adszorbens segédanyag kiválasztása:

A mikrokristályos cellulózok közül a Vivapur 200 és 12 esetén az olvasztási lépés után képződött mátrixok olyannyira törékenyek voltak, hogy kiemelésük a PVC/PvdC bliszterekből egy darabban nem volt lehetséges. A létrejött mátrixok darabokra törtek. Vivapur 101 és Ethocel 100 FP Premium felhasználásával azonban a létrejött mátrixok keménysége lehetővé tette a törési szilárdság meghatározását. A törési szilárdságuk  $194,5 \pm 55,3$  and  $348,38 \pm 40,61$  gramm érték volt. Ezen eredmények tükrében továbbá, a mikrokristályos cellulóz dezintegráns hatása miatt (98) a további fejlesztési kísérletekben Ethocel 100 FP Premium etil-cellulózt használtunk fel, mint adszorbens segédanyag.

#### 6.1.4. A lipid mátrixok szilárdsági vizsgálatának eredményei:

A három pontos hajlítás vizsgálatok eredményei a 4. táblázatban láthatóak. A mérési eredmények és az ezek felhasználásával végzett statisztikai elemzés alapján kijelenthető, hogy az ACP összetételek esetében a rövid idejű tárolás nem jár szignifikáns változással. Mindegyik összetétel 571,3 grammnál nagyobb átlagos hajlítási ellenállással rendelkezik. A MNZ összetételek esetén a tárolási idő alatt szignifikáns változást nem észleltünk. A DS összetételek az előzőktől eltérően viselkedtek. Részletesebben a DS1 összetétel 1 hónapnyi tárolását követően szignifikáns lágyulást észleltük a kiindulási értékhez hasonlítva,  $p=0,023$ . Az 1 hónapnyi tárolási idő alatt a DS1 hajlítási ellenállása az 1 hónapos DS2 és DS3 összetételekhez hasonlítva is szignifikánsan kisebb érték volt,  $p=0,021$ . A képlékenységi tesztet éppen ezért

<b>Diklofenák-nátrim</b>						
Összetétel	<b>DS1</b>		<b>DS2</b>		<b>DS3</b>	
tárolási idő	<b>1 nap</b>	<b>1 hónap</b>	<b>1 nap</b>	<b>1 hónap</b>	<b>1 nap</b>	<b>1 hónap</b>
átlag (g)	1073,25	665,30	1047,6	1024,40	1056,10	905,10
SD	207,59	171,17	212,53	194,62	226,25	160,41
<b>Paracetamol</b>						
Összetétel	<b>ACP1</b>		<b>ACP2</b>		<b>ACP3</b>	
tárolási idő	<b>1 nap</b>	<b>1 hónap</b>	<b>1 nap</b>	<b>1 hónap</b>	<b>1 nap</b>	<b>1 hónap</b>
átlag (g)	716,70	773,50	571,30	610,70	587,00	753,40
SD	47,42	125,14	85,54	118,27	507,91	111,81
<b>Metronidazol</b>						
Összetétel	<b>MNZ1</b>		<b>MNZ2</b>		<b>MNZ3</b>	
tárolási idő	<b>1 nap</b>	<b>1 hónap</b>	<b>1 nap</b>	<b>1 hónap</b>	<b>1 nap</b>	<b>1 hónap</b>
átlag (g)	743,50	858,50	821,50	759,50	737,40	730,80
SD	140,93	94,97	137,69	155,10	118,48	204,56
Az értékek grammban megadva szerepelnek és a nyomóerők átlagát mutatják ahol a mintákat kettétörték. (n= 5).						

4. táblázat: Három pontos hajlítási teszt eredmények.

végeztük a DS mátrixokon, hogy részletesebben is felderítsük a tárolás alatt végbemenő mechanikai változást. A 4. táblázatban a képlékenységi teszt méréseinek eredményei

találhatóak. Meglepődve tapasztaltuk, hogy ezen mérések során a DS1 minták lágyulását vagy képlékenyséjük növekedését nem találtuk szignifikánsnak. Ezzel szemben a DS2 és DS3 összetételek keményedését észleltük, mely a t-próbák alapján szignifikánsnak is mutatkozott ( $p=0,0236$ ; és  $p=0,0052$ ).

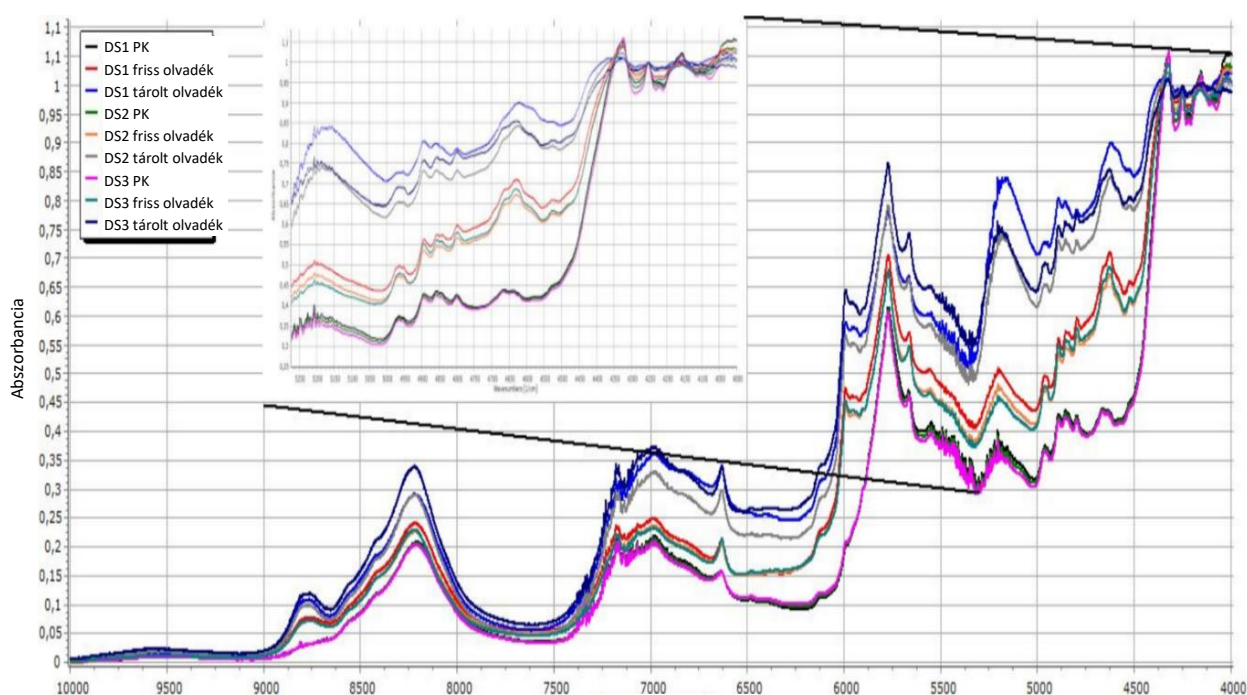
Összetétel	DS1		DS2		DS3	
tárolási idő	1 nap	1 hónap	1 nap	1 hónap	1 nap	1 hónap
átlag <sup>a</sup> (mm)	0,65	0,73	0,94	0,65	0,97	0,68
SD	0,16	0,29	0,21	0,10	0,11	0,13

<sup>a</sup>Az értékek milliméterben vannak megadva és az a távolságot jelzik ahol a mérőcella 4500 gramm ellenert érzékelt (n=5).

5. táblázat: A DS minták képlékenységi tesztjeinek eredményei.

### 6.1.5. NIR mérések eredményei:

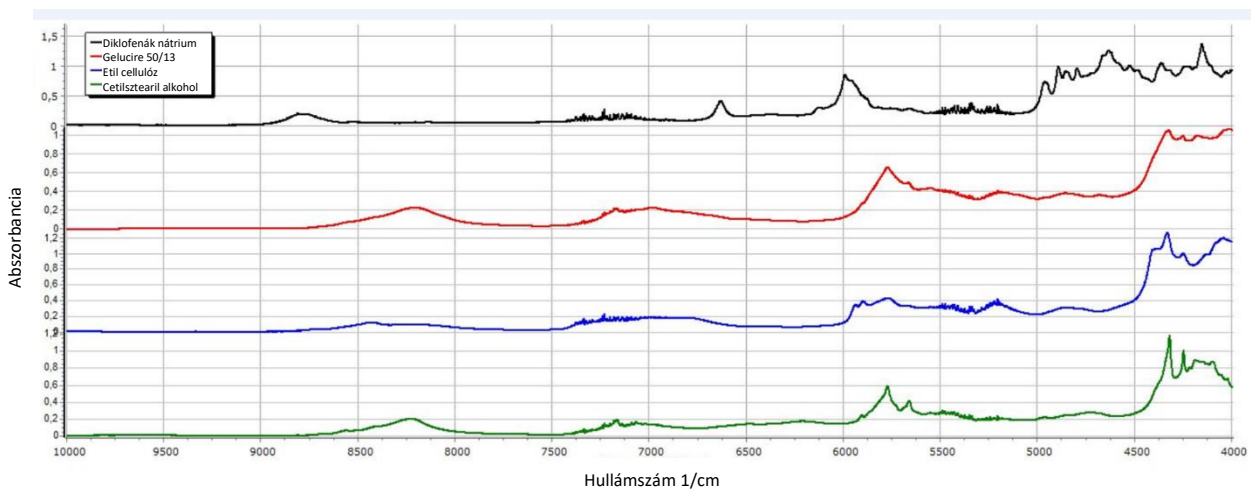
A DS összetételek spektrumaiban (3. ábra) lévő csúcsok 4328 1/cm-nél a GC 4327 1/cm-nél, az EC 4333 1/cm-nél és a CSA 4322 1/cm-nél található karakterisztikus csúcsainak átlapolódásából alakul ki. A csúcs szimmetriájának megváltozása (eltolódás alacsonyabb hullámszám értékek felé) a CSA mennyiségének növekedésével jól megfigyelhető a porkeverékekről készült spektrumok esetében. A friss olvadékok spektrumaiban azonban már jóval kevésbé intenzíven jelenik meg a fenti változás.



3. ábra: DS összetételek NIR spektrumai, PK= porkeverék

A csúcs relatív intenzitás minden termék esetében csökken a 4252 1/cm-nél látható csúcshoz képest, és egy jelentős kiszélesedéshez társuló balra tolódás figyelhető meg. Ennek pontos okát nehéz meghatározni, de elképzelhető hogy az EC GC-ral és/vagy DS-kal történő kölcsönhatása okozhatja. Jól látható, hogy a tárolás során a szerkezetváltozás folytatódik/erősödik, ezt mutatja a 4328 1/cm-nél található csúcs további intenzitás csökkenése és szélesedése.

A 4798, 4842, 4856 és 4894 1/cm-nél található csúcsnégyesben, amely a DS-ból származik a friss olvadékminták esetében az első csúcs relatív intenzitása megnőtt az utolsóé lecsökken, a tárolás során itt visszaáll az eredeti állapot. A 4893 1/cm-nél található szintén a DS-hoz tartozó csúcs relatív intenzitása viszont minden esetben megnő – azaz visszaáll az tiszta anyagban (4. ábra) található intenzitásarány a 4840 és 4857 1/cm-nél található kettős csúcshoz viszonyítva.



4. ábra: DS, Gelucire 50/13, etil-cellulóz és a cetilsztearil-alkohol NIR spektrumai.

A ACP minták esetében a spektrum elején hasonló jelenségek figyelhetőek meg, mint a DS-os minták esetében. A 4328 1/cm-nél található csúcs a GC 4327 1/cm-nél, az EC 4333 1/cm-nél és a CSA 4322 1/cm-nél található karakterisztikus csúcsainak átlapolódásából alakul ki. A 4550-5000 1/cm régióban a paracetamol több karakterisztikus csúccsal rendelkezik (4600, 4647, 4719, 4895, 4945 1/cm) azonban ezek helyzete és egymáshoz viszonyított relatív intenzitása nem változik meg az olvasztás során. Itt is megtalálható az 5665 1/cm-nél és 5771 1/cm-nél lévő jellegzetes csúcspár, amit a GC-ből és a CSA-ból származó jelek alkotják, ebben az esetben is főleg a 5771 1/cm-nél látható csúcs esetében figyelhető meg változás a tárolás során, amely a csúcs kiszélesedésével és a relatív intenzitásának a környező csúcsokhoz képest történő csökkenésével jellemezhető. A friss minták esetében az 5924 1/cm-nél található csúcs átlapolódik a CSA 5907 1/cm-nél található csúcsával, és így 5912 1/cm-nél jelenik meg egy

közös, széles csúcs, amely azonban a tárolás során eltűnik és ismét a ACP-ra jellemző 5924 1/cm-nél jelenik meg csúcs.

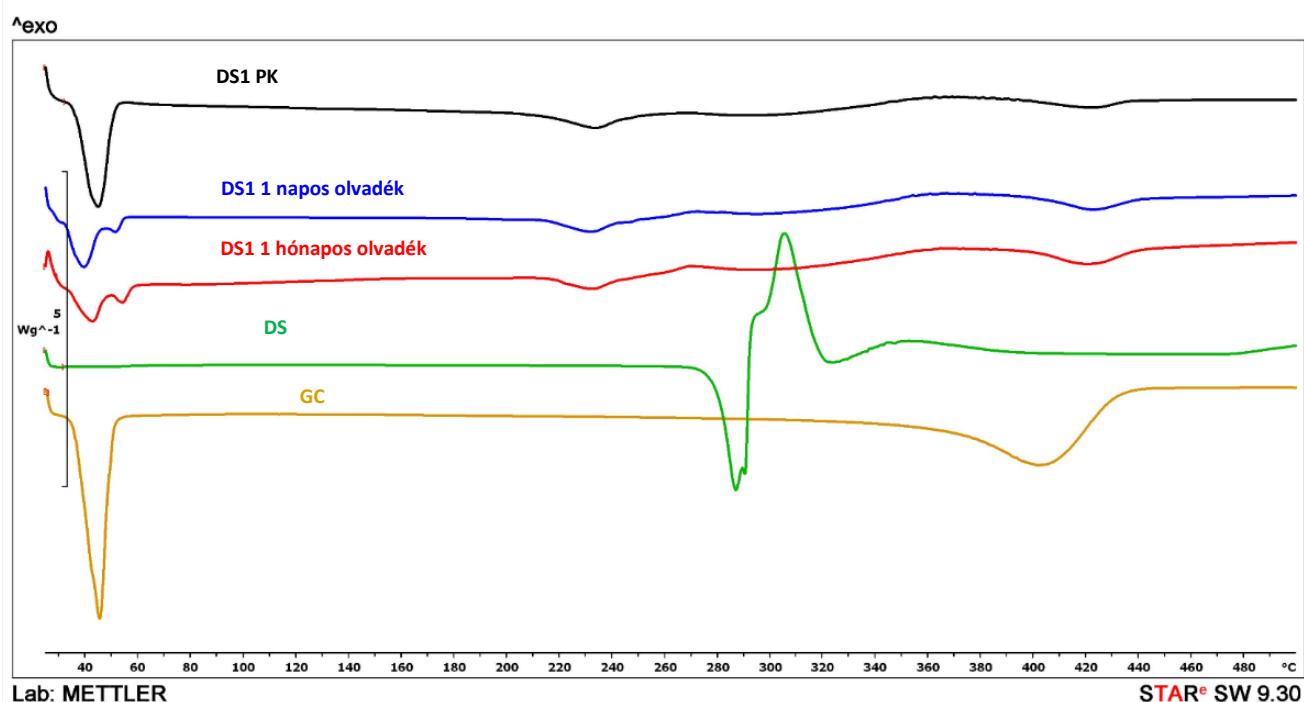
A MNZ minták esetében szintén megfigyelhető a karakterisztikus csúcsok (GC, EC és CSA) átlapolódása, de az ACP mintákhoz hasonlóan a tiszta MNZ karakterisztikus csúcsai 5862, 5896, 5932, 6009 és 6061 1/cm-nél változatlanok maradnak mind a por formában, mind pedig a friss és tárolt olvadékok esetében is. Ez azt is jelzi, hogy a hatóanyag és a segédanyagok között nem áll fenn interakció.

#### 6.1.6. Termoanalitikai mérések:

A termogravimetriai mérések során bizonyítottuk, hogy az alkalmazott hatóanyagok és segédanyagok hőstabilak a mátrixok élőállításakor alkalmazott hőmérsékleten, kémiai bomlás jelei nem mutatkoztak 100°C alatt (6. táblázat).

	CSA	EC	GC	DS	ACP	MNZ
tömegveszteség (%)	0,008	0,377	0,002	0,226	0,102	0,102

6. táblázat: Tömegveszteség százalékos értékei 25°C és 100°C között.



5. ábra: DS összetételek DSC görbéi

A tiszta ACP és MNZ olvadáspontja 170,84°C és 162,32°C. A DS esetén 290,68°C-on egy endotermikus csúcsot követően egy azonnali exoterm csúcs következik (5. ábra).

A hatóanyagok termogravimetriai görbéit értékelve nagyon valószínű, hogy a hatóanyag megolvadást követően azonnal elbomlik. A GC és a CSA termogramjain széles endoterm csúcs látható 52,27 és 56,27 °C-nál, amely a komponensek megolvadását jelzi. A DS-ot tartalmazó porkeverék mintákban 45°C körül endoterm csúcs található (7. táblázat), megjegyzendő viszont, hogy a DS3 pormintánál kettős endoterm csúcsot észleltünk, amely feltételezhetően a 10% CSA tartalom miatt jelentkezhetett.

<b>Diklofenák nátrium</b>									
<i>Összetétel</i>	<b>DS1</b>			<b>DS2</b>			<b>DS3</b>		
	<b>PK<sup>a</sup></b>	<b>1 nap</b>	<b>1 hónap</b>	<b>PK<sup>a</sup></b>	<b>1 nap</b>	<b>1 hónap</b>	<b>PK<sup>a</sup></b>	<b>1 nap</b>	<b>1 hónap</b>
<b>olvadási tartomány (°C)</b>	36,11-55,1	32-52,31	35,94-46,51	36,1-58,13	38,63-55,30	31,90-47,54	35,96-56,14	41,88-52,46	29,16-52,39
<b>olvadáspont (°C)</b>	45,59	42,62	39,84	45,14	47,55	38,86	44,85	48,13	39,96
<b>olvadási entalpia (J/g)</b>	63,62	47,26	14,61	60,54	41,61	36,92	63,36	33,48	48,44
<sup>a</sup> PK: olvasztás nélküli porkeverék									

7. táblázat: Diklofenák nátriumot tartalmazó porkeverékek, valamint friss és tárolt lipid mátrixok termikus analízisének eredményei.

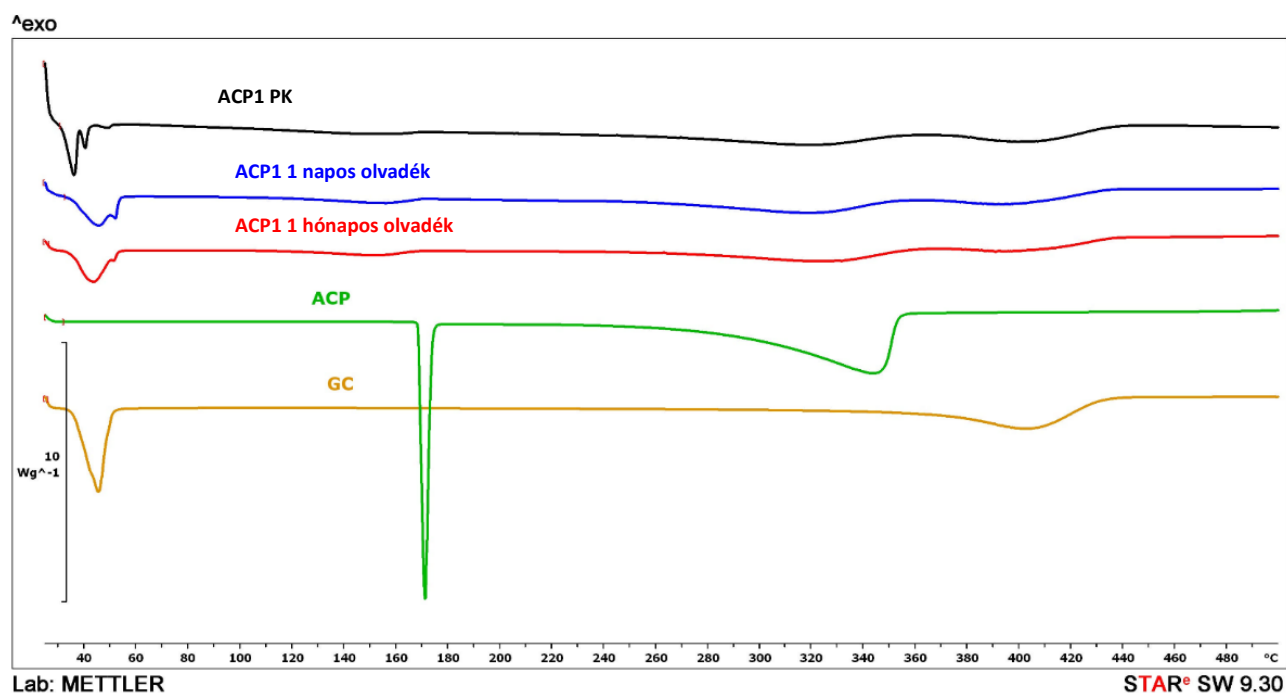
Az lipidek olvadási csúcsai a tárolás ideje alatt 40 °C alá tolódott. Az olvadási entalpiák összehasonlítása alapján figyelemre méltó változást találtunk az olvasztott DS1 minta esetében. Az olvadási entalpia értéke 47,26 J/g-tól 14,61 J/g-ra csökkent, míg a DS2 és DS3 esetén hasonló csökkenést nem tapasztaltunk (7. táblázat). A hatóanyag, DS, olvadási tartománya szintén alacsonyabb értékek felé tolódott el, közelebből 233,65 °C-ra, 228,41 °C-ra és 233,43 °C-ra a friss DS1, a DS2 és a DS3 minták estén. A hatóanyag olvadáspontjának eltolódása a tárolt minták estén is észlelhető.

A ACP szintén csökkentette a GC és a CSA olvadási tartományát és az entalpia értékeket (8. táblázat). A hatóanyag olvadáspontja szintén csökkent, azonban 5 és 10% CSA tartalomú minták esetén a megolvadás hőmérséklete egyre közelebb került a tiszta hatóanyagéhoz.

Paracetamol									
Összetétel	ACP1			ACP2			ACP3		
	PK <sup>a</sup>	1 nap	1 hónap	PK <sup>a</sup>	1 nap	1 hónap	PK <sup>a</sup>	1 nap	1 hónap
olvadási tartomány (°C)	37,21-54,62	36,07-56,69	36,22-52,78	36,66-55,68	35,81-56,21	35,67-59,11	36,39-55,91	34,96-54,00	37,74-57,34
olvadáspont (°C)	45,79	45,29	42,95	45,78	44,43	48,99	45,1	42,32	46,18
olvadási entalpia (J/g)	66,64	54,27	47,92	72,53	47,25	58,71	74,45	46,2	45,73

<sup>a</sup>PK: olvasztás nélküli porkeverék

8. táblázat: Paracetamolt tartalmazó porkeverékek, valamint friss és tárolt lipid mátrixok termikus analízisének eredményei.



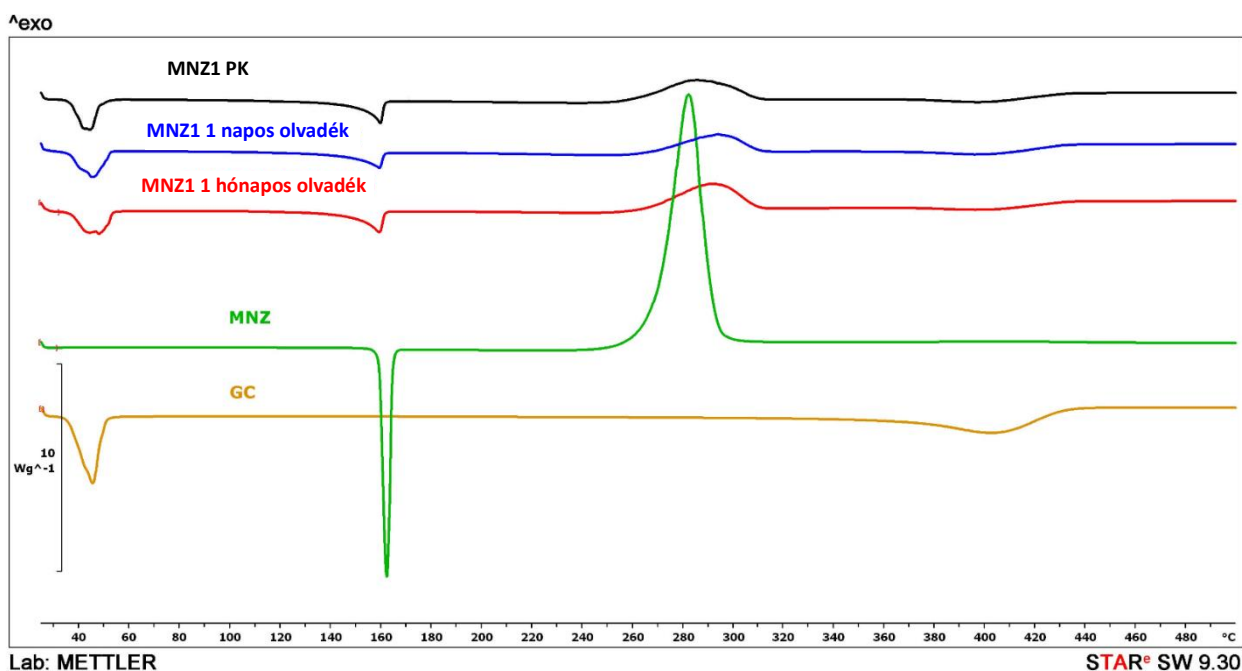
6. ábra: ACP összetételek DSC görbéi

A friss és tárolt olvasztott minták thermogramjainak (6. ábra) összehasonlításával észleltük, hogy a hatóanyag megolvadását jelző esemény olvadási tartománya az ACP1 esetén 121,32-172,28°C-ról 124,57-170,76°C-ra módosult. Az ACP2 és ACP3 minták esetén hasonló jelenséget nem tapasztaltunk.

A MNZ olvadáspontját a DSC mérések alapján 162,32 °C-nak határoztuk meg (7. ábra). Az előző összetételektől eltérően csupán alacsony mértékű olvadáspont csökkenést figyeltünk meg a mátrixok esetében (9. táblázat). Az olvadási tartomány szélesedését csakis a tárolt MNZ1 olvasztott mintában tapasztaltuk.

<b>Metronidazol</b>									
<i>Összetétel</i>	<b>MNZ1</b>			<b>MNZ2</b>			<b>MNZ3</b>		
	<b>PK<sup>a</sup></b>	<b>1 nap</b>	<b>1 hónap</b>	<b>PK<sup>a</sup></b>	<b>1 nap</b>	<b>1 hónap</b>	<b>PK<sup>a</sup></b>	<b>1 nap</b>	<b>1 hónap</b>
<b>olvadási tartomány (°C)</b>	37,12-53,11	38,65-58,84	44,54-55,99	37,08-55	37,86-58,58	37,14-54,9	37,03-56,70	36,82-55,70	37,49-54,88
<b>olvadáspont (°C)</b>	45,55	53,5	44,95	45,85	52,58	44,85	45,44	46,46	46,12
<b>olvadási entalpia (J/g)</b>	54,4	52,26	57,97	64,08	54,28	58,87	65,64	51,97	53,56
<sup>a</sup> PK: olvasztás nélküli porkeverék									

9. táblázat: Metronidazol tartalmazó porkeverékek, valamint friss és tárolt lipid mátrixok termikus analízisének eredményei.



7. ábra: MNZ összetételek DSC görbéi

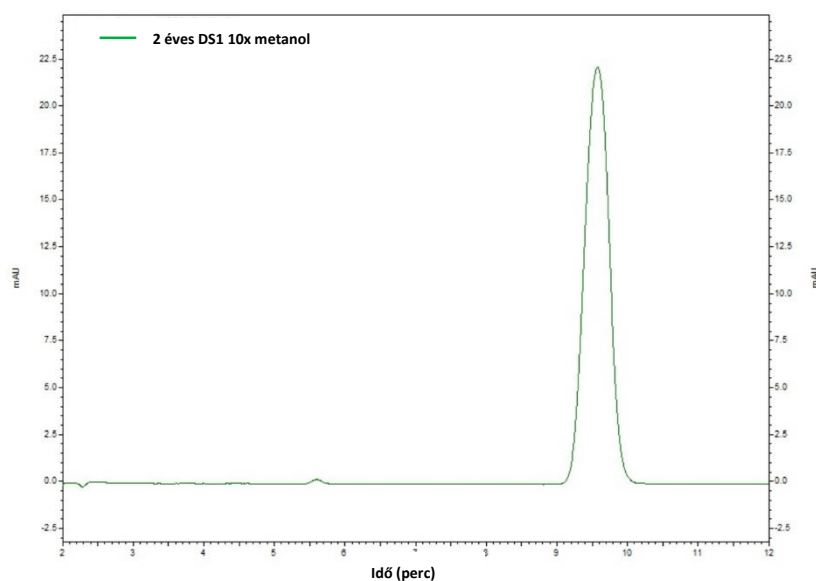
#### 6.1.7. Por röntgendiffrakciós mérési eredmények:

A tiszta hatóanyagok mellett az összetételek friss mintáit is megvizsgáltuk röntgen diffrakciós vizsgálómódszerrel. A kiindulási hatóanyagok mindegyike kristályos szerkezetű anyag volt. A diklofenák nátriumra jellemző karakterisztikus csúcsok  $7,3; 8,5; 11,0; 12,5; 15,0; 16,0; 17,0; 19,5; 23,5; 25,0$  és  $27,5^\circ 2\theta$  szögeknél jelentkeztek. A DS1 olvasztott friss minta esetében ezen hatóanyagra jellemző karakterisztikus csúcsok teljesen hiányoztak. A tiszta GC vizsgálatokor 2 db csúcsot lehetett azonosítani,  $19,25^\circ$  és  $23,4^\circ 2\theta$  szögeknél, melyek jelenléte a DS1 minták mérésekor is észleltük ( $19,3^\circ$  és  $23,3^\circ$ ) (37). A paracetamolos minta (ACP1) vizsgálatokor fontos volt számunkra, hogy a hatóanyagra jellemző polimorfiát (99-101) is megvizsgáljuk. A tiszta paracetamol vizsgálatokor karakterisztikus csúcsokat detektáltunk  $12,1; 13,75; 15,5; 16,7; 18,1; 20,4; 21,5$  és  $24,4 2\theta$  szögeknél. Az ACP1 minta vizsgálatokor ezen csúcsok mellett a GC-ra jellemző csúcsokat is láttuk,  $19,2^\circ$  és  $23,5^\circ 2\theta$  szögeknél.

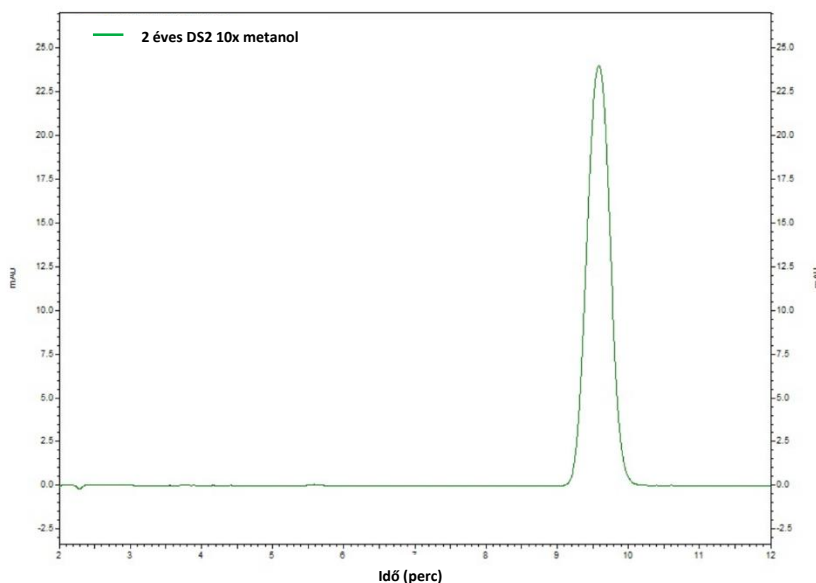
Friss MNZ1 minta szintén összevetésre került a tiszta MNZ-lal és a GC-ral is. A kiindulási hatóanyag  $12,5; 14,0; 16,2; 17,2; 18,0; 19,5; 20,7; 21,5; 23,2; 24,8; 25,2; 27,2; 28,0; 29,15; 29,9$  és  $33,2^\circ 2\theta$  szögeknél mutatott karakterisztikus csúcsokat, melyeket összevetve a MNZ1 minta csúcsainak szögeivel ( $12,2; 13,9; 16,2; 17,2; 18,0; 19,15; 20,7; 21,5; 23,3; 24,8; 25,3; 27,3; 28,0; 29,2; 29,9$  és  $33,2^\circ$ ) igazolhattunk, hogy a paracetamolhoz hasonlóan a metronidazol is kristályos formában van jelen a mátrixba ágyazva.

### 6.1.8. Diklofenák nátrium bomlástermékek HPLC analízise:

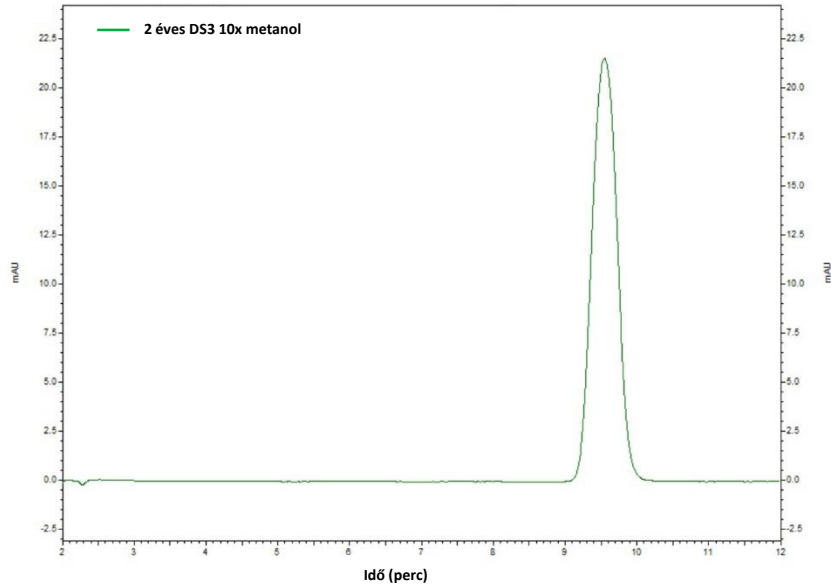
A kromatográfias vizsgálatokat a friss és 2 éves DS lipid mátrix mintákon (8., 9. és 10. ábra) végeztük el. A diklofenák nátrium degradációs termék elválasztása csakis a tízszeres hígítású metanolos oldatokon volt sikeres. A bomlás termék retenciós ideje 5,6 perc volt, ( $\lambda_{\max} = 265$  nm), míg a hatóanyagra jellemző fő csúcs retenciós ideje 9,6 perc volt ( $\lambda_{\max} = 275$  nm). A bomlástermék csúcs alatti területei közül a legnagyobb értéket a 2 éves DS1 minta (8. ábra) esetében mértük. Azonban a bomlástermék és a hatóanyag csúcs alatti területeinek aránya ebben az esetben is kevesebb volt, mint 0,5%.



8. ábra: 2 évig tárolt DS1 minta HPLC kromatogramja.



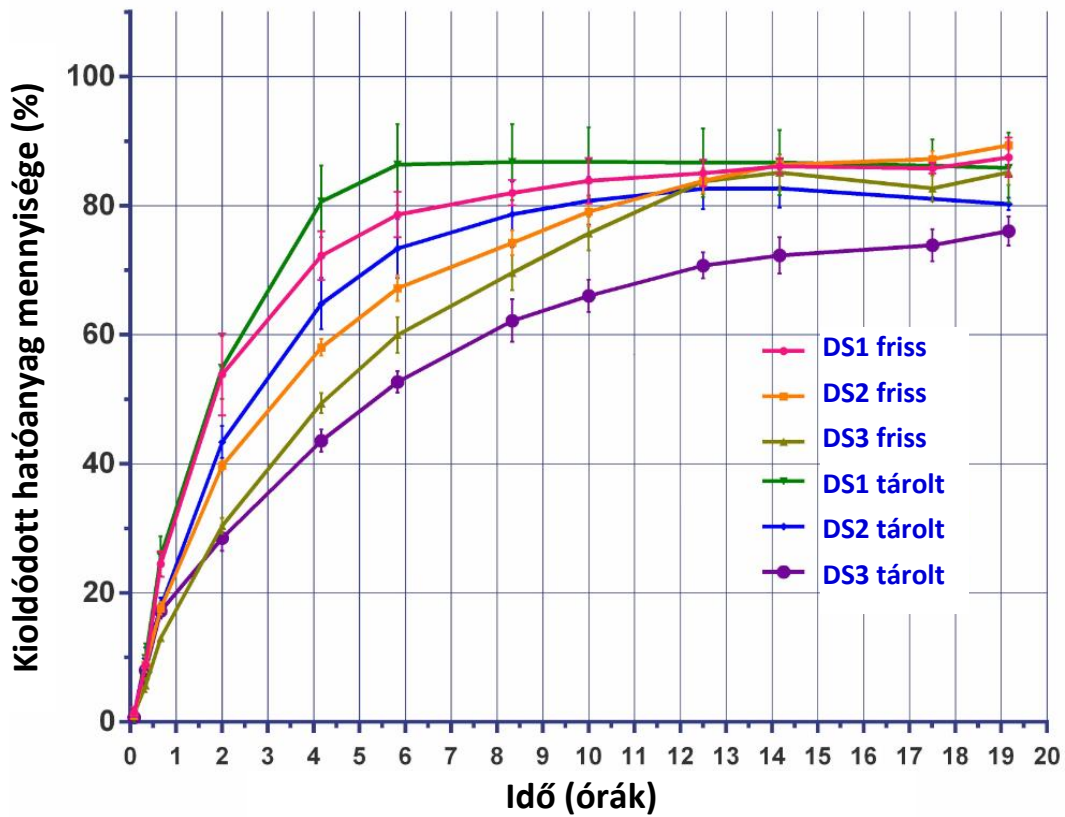
9. ábra: 2 évig tárolt DS2 minta HPLC kromatogramja.



10. ábra: 2 évig tárolt DS3 minta HPLC kromatogramja.

*In vitro* kioldódás vizsgálat:

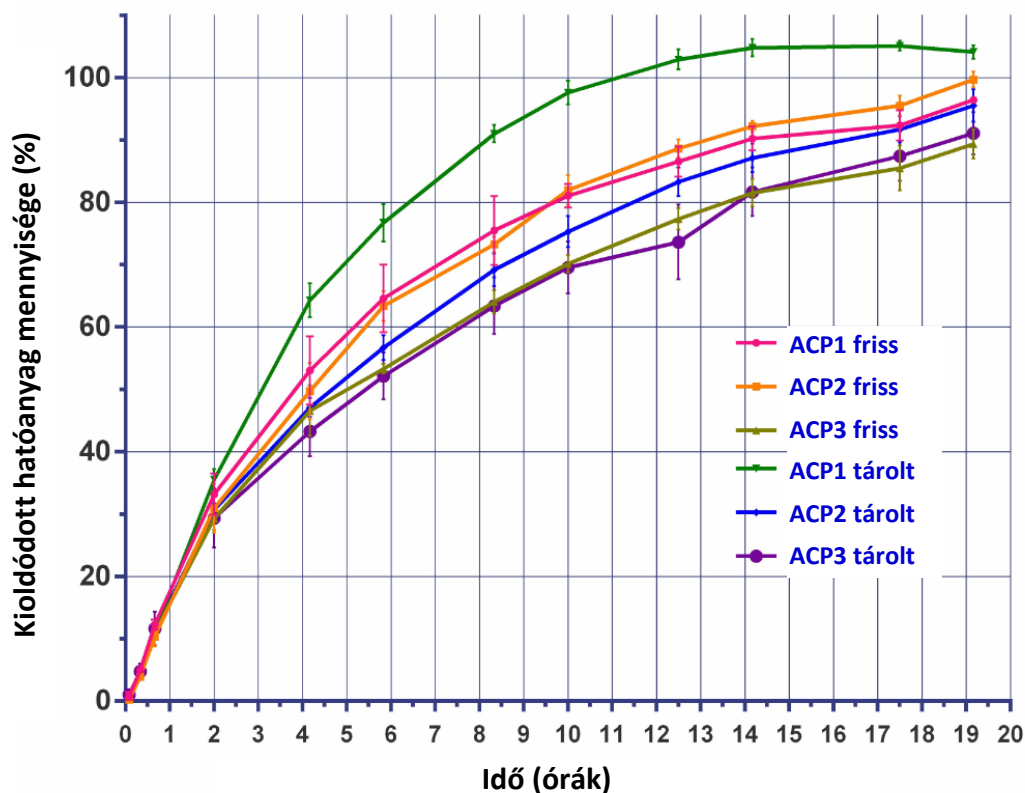
A DS lipid mátrixok kioldódás görbéi a 11. ábrán találhatóak. A mérési adatok alapján kijelenthető, hogy a GC önmagában is elnyújtotta a hatóanyag kioldódását. 81,99%-nyi



11. ábra: DS minták kioldódás görbéi.

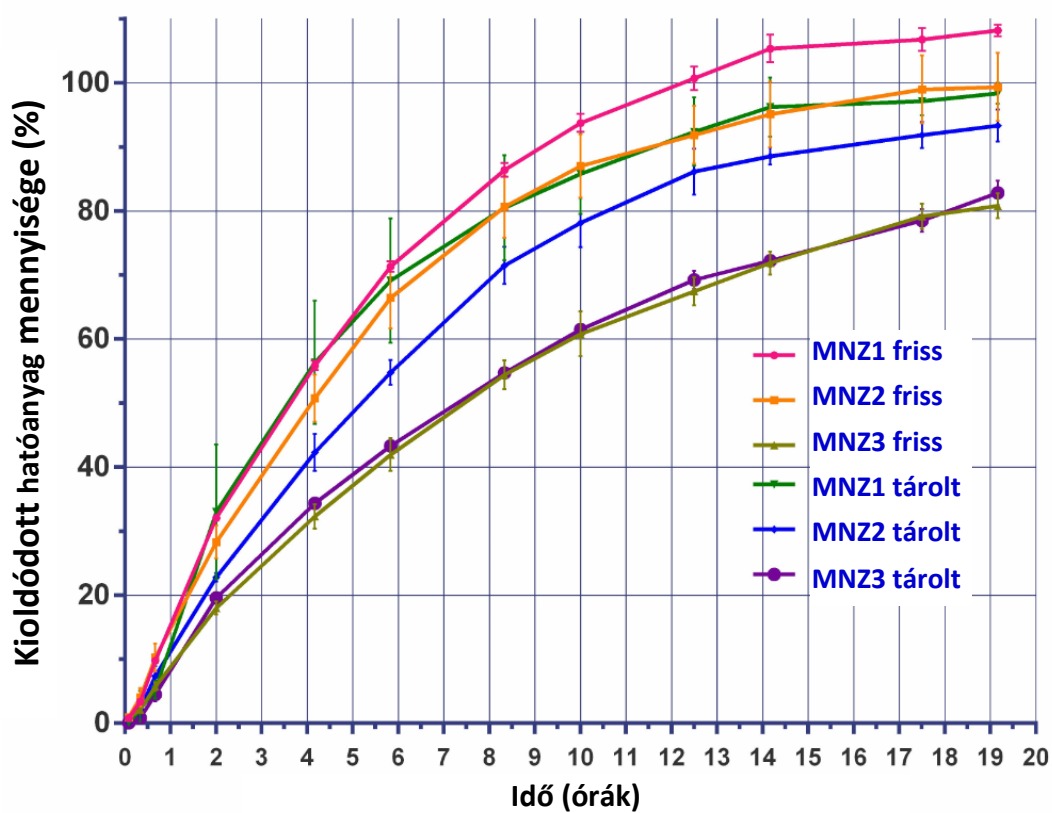
hatóanyag oldódott ki 500 perc múlva. A tárolási idő alatt azonban azt tapasztaltuk, hogy a hatóanyag felszabadulás sebessége növekedett, 80,65%-nyi hatóanyag oldódott ki 250 perc alatt, míg a friss minták esetén ezidő alatt átlagosan 72,24% volt a felszabadult hatóanyag aránya. DS2 és DS3 minta esetén, amely 5% és 10%-nyi CSA-t tartalmaz, a hatóanyag felszabadulása még elnyújtottabbá vált. A friss DS2 és DS3 összetételekből 750 perc alatt 83,85% és 83,76% hatóanyag oldódott ki. 1 hónapnyi tárolási idő után ellenőrizve a hatóanyag felszabadulást, azt találtuk, hogy 750 perc alatt 82,61% oldódott ki a DS2 mintából, míg a DS3 esetén mindössze csak 70,73%, a kioldódási vizsgálat végéig (1150 perc) a felszabadult hatóanyag mennyisége nem érte el a 80%-os értéket.

A paracetamolos minták kioldódásprofiljai a 12. ábrán láthatóak. Az ACP1 minták esetében a frissen készített mátrixokból 500 perc alatt 79,485%-nyi hatóanyag szabadult fel, míg 1 hónapnyi tárolás után ez az érték 91,00%-ra változott. 5 és 10%-nyi CSA hozzáadásával ebben az esetben is sikerült további retardizálást elérni. ACP2 összetételek esetén 600 perc alatt 81,98% és 75,30% oldódott ki a friss és a tárolt mátrixokból. Ezzel szemben a friss és tárolt ACP3 mátrixokból a hatóanyag leadás között gyakorlatilag nem láttunk különbséget, 850 perc alatt 81,53% és 81,68%-nyi hatóanyag oldódott ki.



12. ábra: ACP minták kioldódás görbéi.

A vizsgált hatóanyagok közül a legalacsonyabb vízoldékonysággal a MNZ rendelkezik. MNZ1 friss mintából a hatóanyag 81,39%-a oldódott ki 500 perc alatt (13. ábra), 1 hónapnyi tárolási idő után különösebb változást ezen összetétel esetén nem találtunk, 80,50%-os kioldódási értéket mértünk ugyanannyi idő alatt. MNZ2 összetétel esetében hasonló kioldódási profilt detektáltunk, 500 perc alatt 80,66%-nyi kioldódott hatóanyaggal a friss minta esetében, míg a tárolt mintából megegyező idő alatt csak 71,47% oldódott ki. MNZ3 minták között számottevő változást 1 hónap alatt nem tapasztaltunk, 1150 perc időtartam alatt 80,81% és 82,81%-nyi felszabadult hatóanyag mennyiségeket mértünk a friss és a tárolt mintákból.



13. ábra: MNZ minták kioldódás görbéi.

### 6.1.9. Kinetikai és matematikai analízis:

A különböző, hatóanyag felszabadulást leíró modellekhez történő illesztési értékeket a 10. táblázatban foglaltam össze. Az azonos összetételű friss és 1 hónapig tárolt mátrixok kioldódási profiljainak kioldódási hatékonyság értékei továbbá a különbözőségi és hasonlósági faktorok értékei a 11. táblázatban prezentáltak. DS minták esetében az elsőrendű kinetikai modellt találtuk a legjobbnak arra, hogy leírjuk a hatóanyag felszabadulás mechanizmusát a friss és a tárolt mintákból is. Az f1 és f2 faktor értékek azonban a tárolási idő alatt a kioldódási adatok hasonlóságának változását mutatták DS3 minta esetében. Nevezetesen a különbözőségi faktor értékét 10,88-nak, míg a hasonlósági faktor értékét 54,84-nek találtuk. Szintén friss DS3 minta esetén került megállapításra a legnagyobb értékű determinációs együttható elsőrendű kinetikai modellhez történő illesztésnél, de ez a tárolási idő alatt mindösszesen  $R^2=0,9916$ -ra csökkent (10. táblázat).

<b>1 nap</b>									
Összetétel:	DS1	DS2	DS3	ACP1	ACP2	ACP3	MNZ1	MNZ2	MNZ3
Nulladrendű	0,8483	0,9043	0,9233	0,9293	0,9423	0,9445	0,9398	0,9389	0,9719
Elsőrendű	<b>0,9972</b>	<b>0,9952</b>	<b>0,9973</b>	<b>0,9986</b>	<b>0,9986</b>	<b>0,9953</b>	<b>0,9988</b>	<b>0,9989</b>	<b>0,9997</b>
Korsmeyer-Peppas	0,8939	0,9592	0,9600	0,9699	0,9755	0,9837	0,9635	0,9636	0,9886
<b>1 hónap</b>									
Összetétel	DS1	DS2	DS3	ACP1	ACP2	ACP3	MNZ1	MNZ2	MNZ3
Nulladrendű	0,8232	0,8600	0,9201	0,9175	0,9498	0,9545	0,9290	0,9542	0,9699
Elsőrendű	<b>0,9955</b>	<b>0,9992</b>	<b>0,9916</b>	<b>0,9979</b>	<b>0,9970</b>	<b>0,9924</b>	<b>0,9958</b>	<b>0,9977</b>	<b>0,9985</b>
Korsmeyer-Peppas	0,8476	0,9018	0,9735	0,9432	0,9836	0,9900	0,9501	0,9701	0,9859
Mindegyik érték az illesztéshez kapcsolódó determinációs koefficiens értékeit mutatja. A legnagyobb értékű koefficiens félkövérrel jelöltek.									

10. táblázat: Kinetikai modell illesztések eredményei.

A paracetamol tartalmazó mintákkal végzet analízis is hasonló eredményeket adott. Friss ACP1 és ACP2 mátrixok esetén kaptuk a legnagyobb értékű determinációs koefficienseket. A koefficiensek értékében a tárolás alatti enyhe csökkenést tapasztaltunk. A friss és tárolt ACP3 összetételnél a koefficiens értékei az előző 2 összetételnél alacsonyabbak voltak, nevezetesen 0,9953 és 0,9924. A modell független számítások alapján a kioldódási profilok 1 hónap tárolási idő után is hasonlóak voltak.

MNZ összetételek analízise bizonyította, hogy a friss és a tárolt mátrixokból is elsőrendű kinetika szerint történí a hatóanyag felszabadulása. A hatóanyag kioldódási profilok összehasonlításakor a tárolási idő alatt a legnagyobb változást az MN2 összetétel esetében tapasztaltuk, ahol is a f1 értéke 10,43, míg a f2 faktor értéke 57,76-nak adódott. MNZ3 esetében a tárolási idő alatt magas fokú hasonlóságot sikerült megőriznie a mátrixnak (11. táblázat).

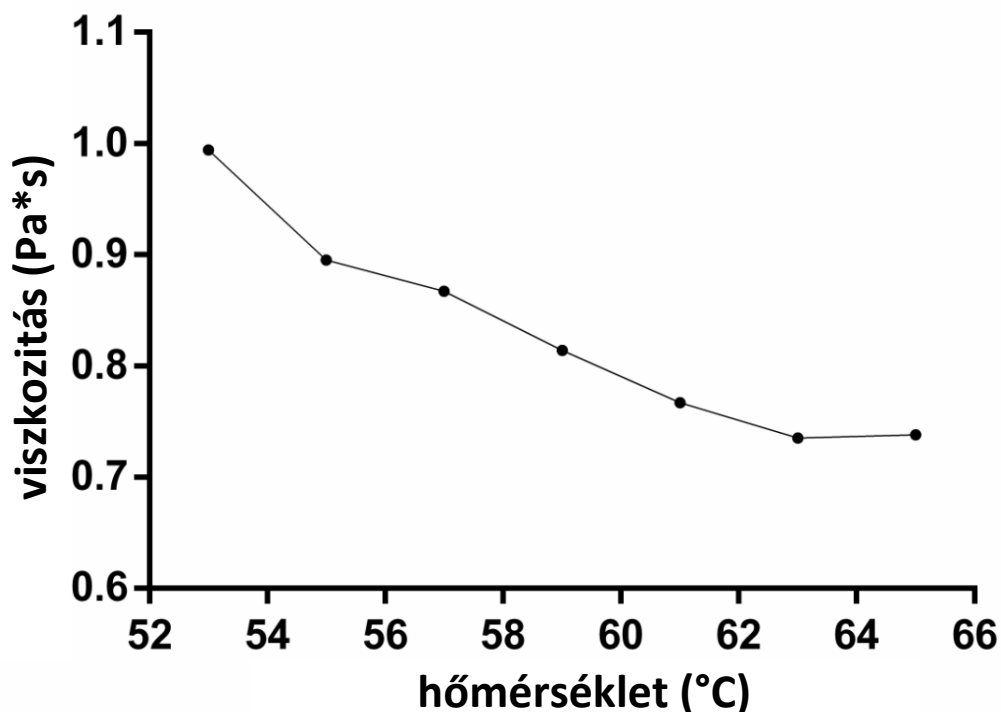
Összetétel	DS1	DS2	DS3	ACP1	ACP2	ACP3	MNZ1	MNZ2	MNZ3
f1 <sup>a</sup>	<b>3,45</b>	<b>0,59</b>	<b>10,88</b>	<b>7,94</b>	<b>5,37</b>	<b>0,72</b>	<b>3,49</b>	<b>10,43</b>	<b>1,2</b>
f2 <sup>b</sup>	<b>70,34</b>	<b>66,27</b>	<b>54,84</b>	<b>57,33</b>	<b>68,8</b>	<b>85,39</b>	<b>75,21</b>	<b>57,76</b>	<b>89,21</b>
DE <sup>c</sup> (1 nap)	75,42	70,00	65,37	70,39	70,52	62,34	79,70	73,33	52,98
DE (1 hónap)	78,27	70,47	57,63	82,16	66,46	61,73	74,08	65,92	53,79

11. táblázat: A lipid mátrixok kioldódási profiljainak különbözőségi (f1) és hasonlósági faktor (f2) értékei és a kioldódási hatékonyság értékek.

## 6.2. Gáz diszpergálással habosított gyomornedvben úszó olvadékok:

### 6.2.1. A hőmérséklet hatása az olvadt szuszpenzió viszkozitására:

A PEG 4000 polimer volta miatt szükséges volt meghatározni a segédanyag olvadékának hőmérséklet-viszkozitás összefüggését. Ez kulcsfontosságú, hogy a gáz csapdázhatósága is növelhető legyen. Ismert irodalmi adatokból, hogy a PEG 4000 olvadáspontja 58-59 °C (102, 103). Másrészt a polimer anyagokra jellemzően az Ph. Eur. is leírja az egyedi cikkelyben, hogy a PEG 4000 olvadási tartománya 53-59 °C között van. A hatóanyagot, MNZ-t tartalmazó PEG 4000 diszperzió viszkozitásának változása a hűtés hatására a 14. ábrán kerül bemutatásra.



14. ábra: 30 m/m% MNZ-t tartalmazó PEG 4000 olvadék viszkozitás-hőmérséklet görbéje.

53 °C volt az a hőmérsékleti érték, amelyen a folyékony diszperzió a legnagyobb viszkozitási értékét mértük, nevezetesen 0,994 Pa\*s. Észleltük továbbá, hogy a precízen kivitelezett lassú hűtés alatt a viszkozitás értékek növekedtek az alacsonyabb hőmérsékletek felé haladva. Ez annak volt köszönhető, hogy a folyékony olvadék fokozatosan félszilárd állapotba került. 52 °C-on azonban a viszkozitás olyan mértékben megnőtt, ugrásszerűen, hogy a forgó orsó belefagyott a külső mintatartó hengerbe. A mérési eredmények alapján az optimális hőmérsékletet 53 °C-nak határoztuk meg, amelyen maximalizálható a gázdiszpergálás hatékonysága. A szilárd habok előállításakor is ezen a hőmérsékleten végeztük a gáz olvadékba keverését.

## 6.2.2. Az olvadékok sűrűségcsökkenései:

Az ömlesztett diszperziók habosítás előtti és utáni átlagtömegei és sűrűségei a 12. táblázatban találhatóak.

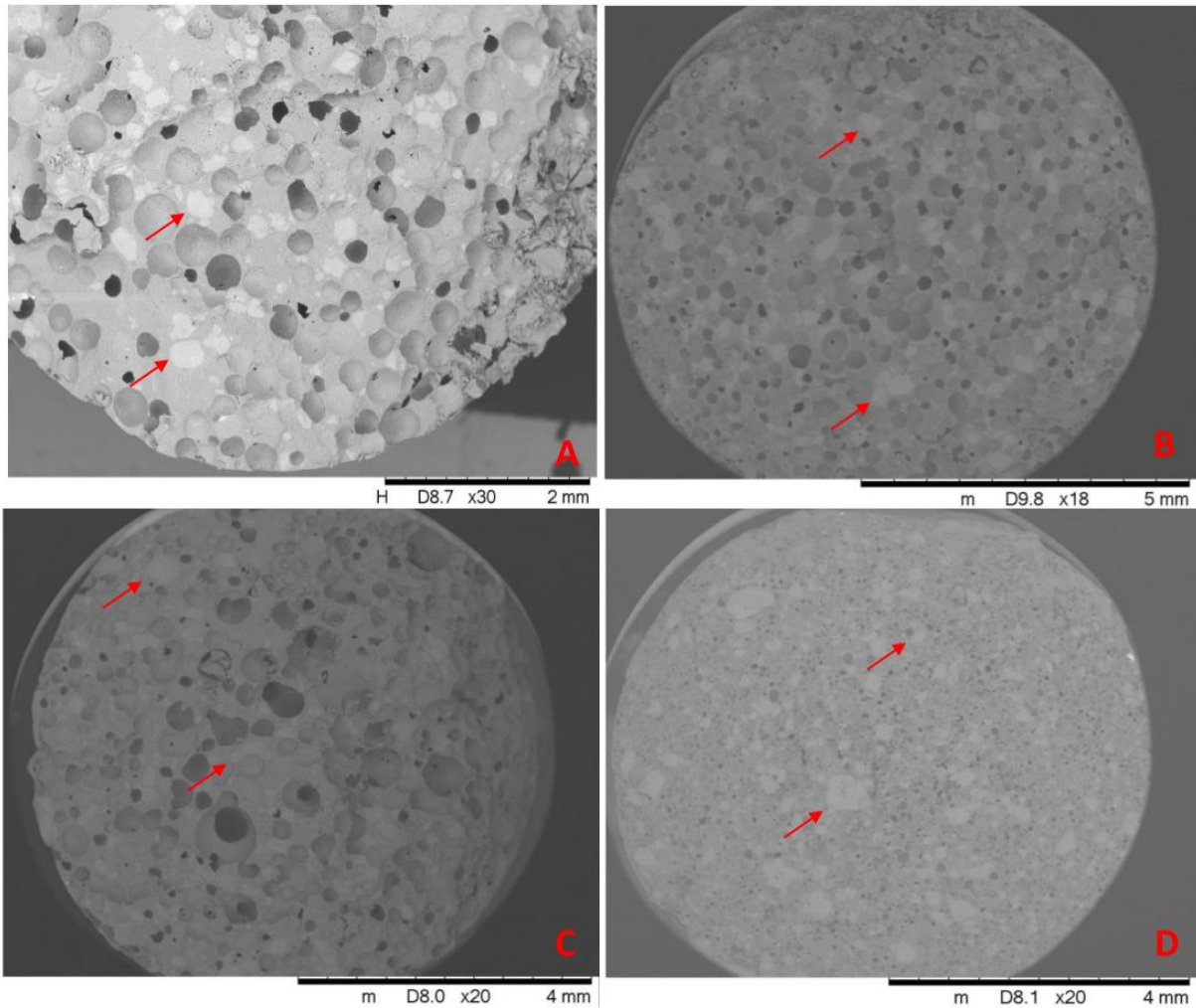
<b>Összetétel</b>	<b>sűrűség (g/ml) habosítás előtt<sup>a</sup></b>	<b>SD habosítás előtt</b>	<b>sűrűség (g/ml) habosítás után<sup>a</sup></b>	<b>SD habosítás után</b>
M1	1,28	0,0072	1,26	0,0102
M2	1,27	0,0073	1,14	0,0195
M3	1,22	0,0284	1,17	0,0144
M4	1,22	0,0178	0,89	0,0341
M5	1,26	0,0098	0,93	0,0396
M6	1,27	0,0093	0,82	0,0261
M7	1,29	0,0083	0,93	0,0408
<sup>a</sup> A sűrűség értékek átlagokat jelentenek (n=15).				

12. táblázat: Az ömlesztett diszperziók habosítás előtti és utáni sűrűségei.

A táblázatban lévő értékek alapján is kijelenthetjük, hogy az M1, M2 és M3 összetételek (5.2.3 fejezet) sűrűség csökkentése nem eredményezett azonnal felúszást. Ezen összetételeknek a sűrűsége, a gáz diszpergálása után is több volt, mint 1 g/ml. M4-M7 összetételek esetében a gáz diszpergálása az olvasztott diszperzióban olyannyira sikeres volt, hogy az ömlesztett sűrűségek lehetővé tették az azonnali felúszást tisztított vízben is. A statisztikai elemzés azonban kimutatta, hogy M1-M7 esetében is szignifikánsan ( $p < 0,0001$ ) sikerült csökkenteni a sűrűségét a szilárd diszperzióknak, azonban úszó szilárd habokat csak M4-M7 esetben tudtunk létrehozni. A 11. táblázatban megjelenített különböző összetételekhez tartozó habosítás előtti és utáni szórási értékek esetében megfigyelhető, hogy a gáz diszpergálása növeli a minták közötti szórást. Az elért legalacsonyabb sűrűség érték 0,82 g/ml-nek adódott, (M6 minta), ez 35,6%-os tömegcsökkenést jelent a gáz olvadékba történő belekeverésének hatására. A habosított M6 minták átlagosan 252,3 mg-nyi MNZ-t tartalmaznak átlagosan 840 mg-nyi kísérleti összetételben.

6.2.3. Pásztázó elektronmikroszkópos képalkotás és átlagos cellaátmérő meghatározása:

Az úszó M4-M7 összetételek törési felszínéről készített pásztázó elektronmikroszkópos felvételek a 15. ábrán láthatóak. A képeken jól láthatóak a mechanikusan olvadékba kevert levegőbuborékok, valamint a mátrixban random eloszlásban lévő feloldatlan MNZ kristályok is. Az olvadt állapotú anyagba történt gázdiszpergálásnak köszönhetően az üregek alakja jellemzően gömb vagy deformált gömb vagy szferoid. Előfordulhatnak néhány buborék



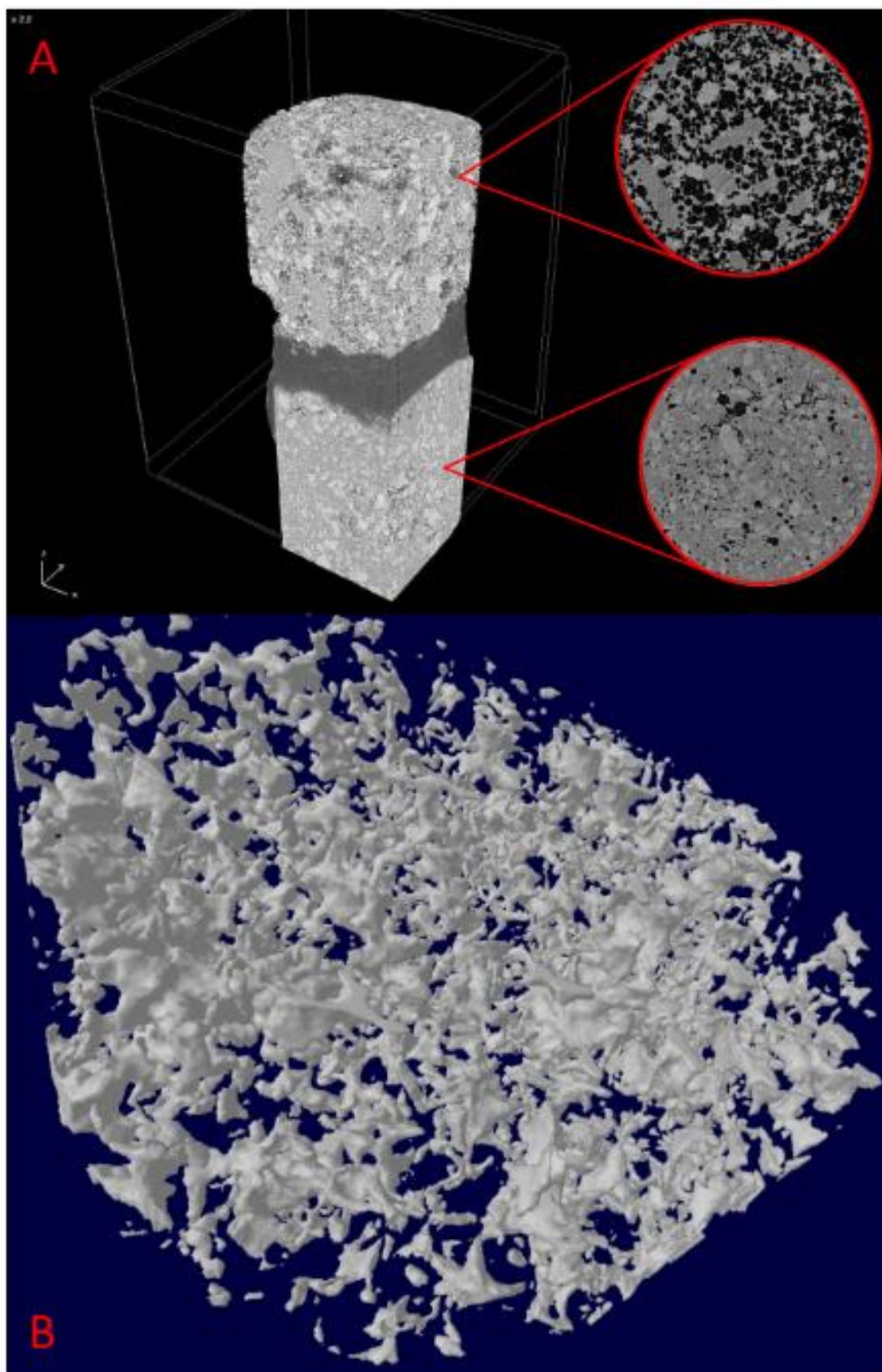
15. ábra SEM felvételek. A: M4 összetétel, B: M5 összetétel, C: M6 összetétel, D: M7 összetétel. A piros nyilak a mátrixban lévő MNZ kristályokat mutatják.

egybenyílásából képződött üregek is. A buborékok egybenyílásával képződött üregek rövid csatornaszerű alakkal rendelkeznek, és feltételezésünk szerint a mechanikus gázdiszpergálásból erednek. Az üregek belső felszíne jellemzően sima, az esetleges egyenlőtlenségeket a dermedt állapotban rögzült, de egykor folyékony olvadék okozhatja. A megszilárdult olvadék egybefüggő fázist alkot, amelyben a hatóanyag szemcséi (amennyiben vannak ilyenek) és a

diszpergált gáz által létrehozott üregek véletlenszerűen vannak elosztatva. A hatóanyag szemcséi változatos alakúak lehetnek, de éles határvonallal elhatárolhatók az olvadt és megszilárdult hordozótól és a diszpergált gáz által létrehozott üregektől. Az elektronmikroszkópos felvételeken ezek a szemcsék kifejezetten világos színűek. Nem jellemző, hogy a szemcsék feldúsulnának valamely határfelületen. Amennyiben nem szilárd formájú (eleve folyékony halmazállapotú, vagy oldószerben feloldott) hatóanyagot alkalmazunk, csak az egybefüggő olvadék fázis és az üregek láthatók a felvételeken. A SEM felvételek segítségével megerősíthettük azt a feltételezésünket, hogy a levegőbuborékok zárt cellás rendszert alkotnak minden úszó összetétel esetében. A belső habszerkezet homogén eloszlású, ezért a sima külső felület nem alkot a szerkezet belsejéhez képest szerkezetiileg elkülönülő, eltérő (nagyobb) sűrűségű, érdemben eltérő mechanikai tulajdonságokat (pl. mechanikai szilárdságot) mutató héjat. Az üregek átlagos átmérőit M4; M5; M6 és M7 esetében  $254\pm 83$ ;  $193\pm 63$ ;  $231\pm 113$  és  $67\pm 25$  mikrométernek határoztuk meg.

#### 6.2.4. MikroCT mérések

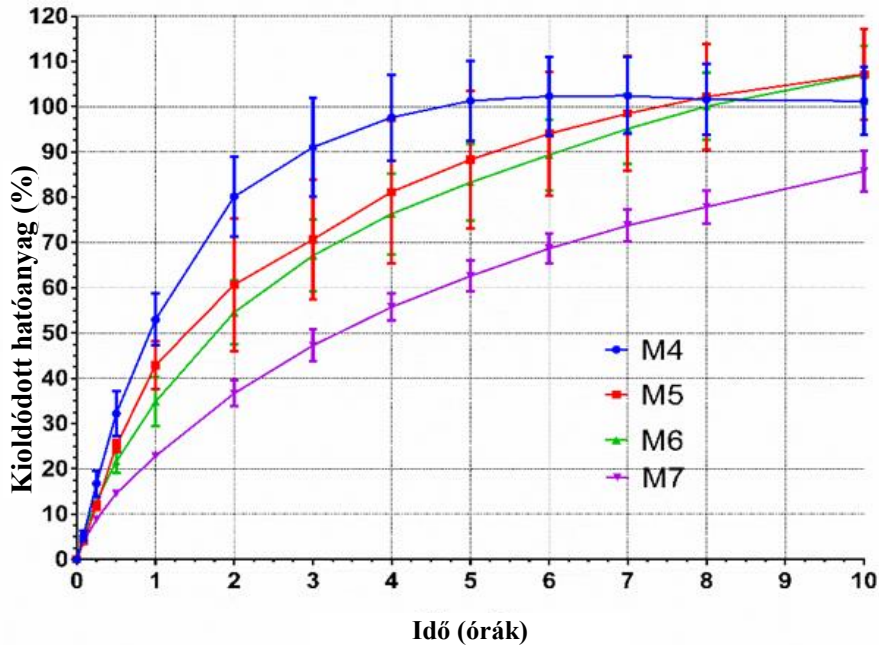
A 16. ábrán a mikroCT-vel végzett szkennelések után összeillesztett és rekonstruált M7 összetétel képe látható. Az ábrán jól látható hogy a hatóanyagot tartalmazó olvadt diszperzióba a habosítás során a gáz mechanikus diszpergálása mikrométeres üregeket hoz létre a megszilárdult mátrixban. Másrészt, a habosítási folyamat egy nagyon porózus szerkezetű mátrixot is létrehoz, ahol az üregek vagy buborékok gömb vagy szférikus alakúak. Az üregek random eloszlást mutatnak. A számítógépes rekonstrukcióval kapott képen jól látszik, hogy a hab szerkezete zárt cellás, ahol néhány összenyíló üreg mellett a deformált buborékok is jelen vannak. Ezek a rövid csatornaszerű üregek különféle alakúak lehetnek, de leggyakrabban úgy képzelhetők el, mint néhány nagyobb és szélesebb kamrák, melyeket rövid összekötő járatok kapcsolnak egymásba. Mindezen túl azonban egyik esetben tapasztaltuk, hogy az üregek a külvilág felé lennének nyitottak.



16. ábra A. Rekonstruált mikroCT-s képfelvételek az M7 összetételről, a felső rész a habosított minta, az alsó rész a nem habosított minta. B. Habszerkezet modell a CT felvételek alapján.

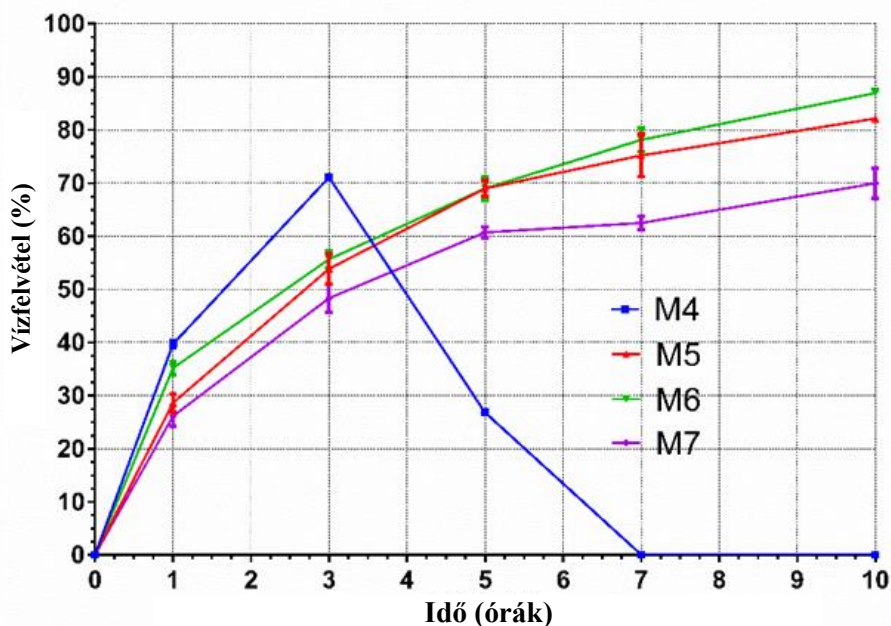
### 6.2.5. Kioldódás és úszási vizsgálatok:

A kioldódás vizsgálatok alatt az M4-M7 minták mindegyike azonnali úszást mutatott a sósavas kioldóközegben és a kioldódás vizsgálatok végéig egy esetben sem tapasztaltunk idő előtti lesüllyedést. A kioldódási vizsgálat alatt teljesen széteső M4 összetétel esetében talákoztunk



18. ábra Az úszó szilárd habok kioldódás görbéi.

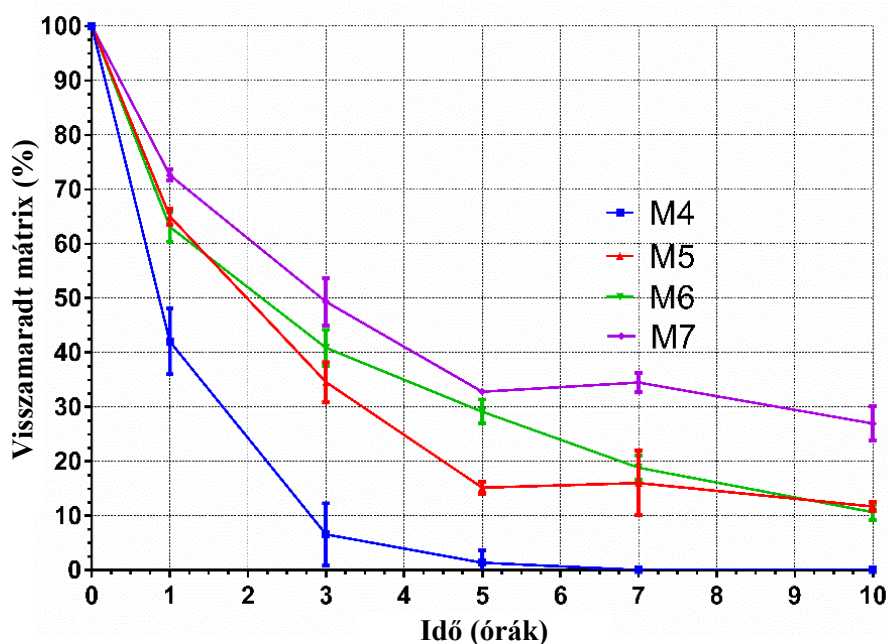
azzal, hogy a kioldóközeg tetején tutajszerű mátrixmaradékok úsztak és ebben az esetben sem, fordult elő, hogy a mátrix darabkái letörve a kioldóedény aljában hosszabb-rövidebb ideig felgyűltek volna. Az úszó habos minták kioldódási profilok a 17. ábrán láthatóak. Az M4 összetétel esetében tapasztaltuk a leggyorsabb hatóanyag kioldódást.



17. ábra: Az úszó szilárd habok vízfelvétel görbéi.

Közelebbről, az M4 mintából a 3. óráig 91,07%-nyi hatóanyag oldódott ki. A vízfelvételi görbék a 18. ábrán találhatóak. M4 összetétel esetében a vízfelvételi görbe a fennmaradó másik három összetételtől jelentősen különbözik. Azt figyeltük meg a vizsgálat során, hogy 1 órát követően a vízfelvétel tovább növekedett, majd a 3. óránál egy maximum értéket ért el. A 3. órában a 3 párhuzamos minta közül az egyik ekkora már teljesen szétesett, így csak 2 db mintát sikerült épségben kiemelni a kioldóközgeből. A 3. órában az M4 minta szárazanyag tartalmából mindösszesen csupán átlagosan 6,65% maradt vissza a kiindulási tömegből (19. ábra). Az M5 mintából 5 óra alatt átlagosan 88,33% hatóanyag oldódott ki a sósavas közegbe. A vízfelvételi adatokat és a visszamaradt tömegeket tekintve, 68,97% vizet szívott magába a habos formuláció ezen idő alatt, a minta eróziója miatt mindösszesen átlagosan 15,16% maradt meg a kiindulási tömegekből.

Az M5, M6 és M7 minták esetében a 10 óra eltelte után felvett víz maximális mennyisége átlagosan 82,16%, 86,95% és 69,94% volt. Az M6 összetétel kioldódásakor 83,27%-nyi



19. ábra: Az úszó szilárd habok eróziós görbéi.

hatóanyag szabadult fel 5 óra után, ez idő elteltékor 29,13%-a a kiindulási tömegnek volt egy darabban. Az M6 minták esetében a vízfelvétel százalékos értékei folyamatosan növekedtek a vizsgálat időtartama alatt. M7 minták esetében találoztunk a leglassabb hatóanyag felszabadulási sebességgel, 85,79% oldódott ki 10 óra eltelte után mindössze. Ezen összetétel volt a legkevésbé hajlamos a víz megkötésére és a 10 órás vizsgálat eltelte után is 26,92% maradt vissza átlagosan a minták kiindulási tömegéből.

### 6.2.6. Kinetikai és matematikai analízis:

Az úszó összetételek kioldódási adatiból számolt kioldódási hatékonyság értékei és az eltérő összetételekhez tartozó különbözőségi és hasonlósági faktor értékei a 13. táblázatban kerülnek bemutatásra. A modell-független adatelemzés alapján kijelenthető, hogy csak az M5 és M6 kioldódási profiljai egymáshoz viszonyítva hasonlóak ( $f_1$  és  $f_2$  értékei: 4,92 és 67,87). A kioldódási hatékonyságok értékeinek számításakor is bebizonyosodott, hogy az M4 összetétel a leggyorsabb hatóanyag felszabadulást biztosítja (88,43%), míg az M7 összetétel kioldódási hatékonysága csupán 57,21%.

Kioldódási hatékonyságok		Kioldódási profilok összehasonlítása		
			$f_1^a$	$f_2^b$
		M4 vs M5	11,11	47,28
		M4 vs M6	15,48	41,06
M4	88,43%	M4 vs M7	36,88	25,84
M5	79,84%	M5 vs M6	4,92	67,87
M6	76,04%	M5 vs M7	28,99	33,92
M7	57,21%	M6 vs M7	25,32	38,02
<sup>a</sup> $f_1$ különbözőségi faktor értékek				
<sup>b</sup> $f_2$ hasonlósági faktor értékek				

13. táblázat: A különböző úszó összetételek kioldódási hatékonyságai és a kioldódási adatok összehasonlítása.

A kioldódás vizsgálatokból nyert adatokat nulladrendű, elsőrendű és Korsmeyer-Peppas kioldódási modellekhez is illesztettük. A modellillesztés determinációs együtthatóinak értékeit a 14. táblázatban mutatom be.

Összetétel:	Nulladrendű	Elsőrendű	Korsmeyer-Peppas
M4	0,7038	0,9875	<b>0,9932</b>
M5	0,7148	0,9479	<b>0,9967</b>
M6	0,7790	0,9836	<b>0,9989</b>
M7	0,8324	0,9947	<b>0,9985</b>
Mindegyik érték az illesztéshez kapcsolódó determinációs koefficiens értékekét mutatja. A legnagyobb értékű koefficiensek félkövérrel jelöltek.			

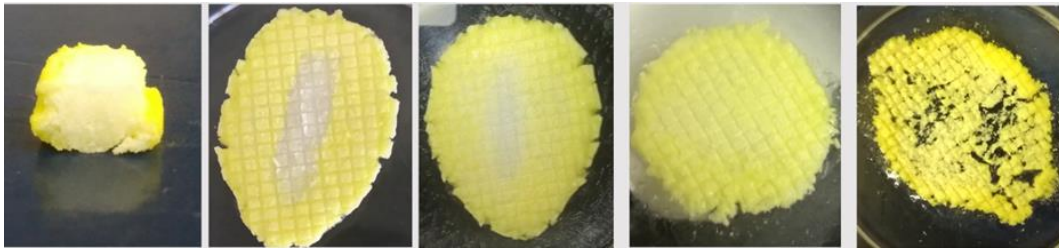
14. táblázat: Kinetikai modell illesztések eredményei.

Ezen értékek alapján kijelenthető, hogy a nulladrendű modell alapján történő hatóanyag felszabadulás nem illik egyik összetételünkre sem. A MNZ kioldódását legjobban ezen eredmények alapján a Korsmeyer-Peppas modell írja le.

#### 6.2.7. A szilárd habok állományelemzése:

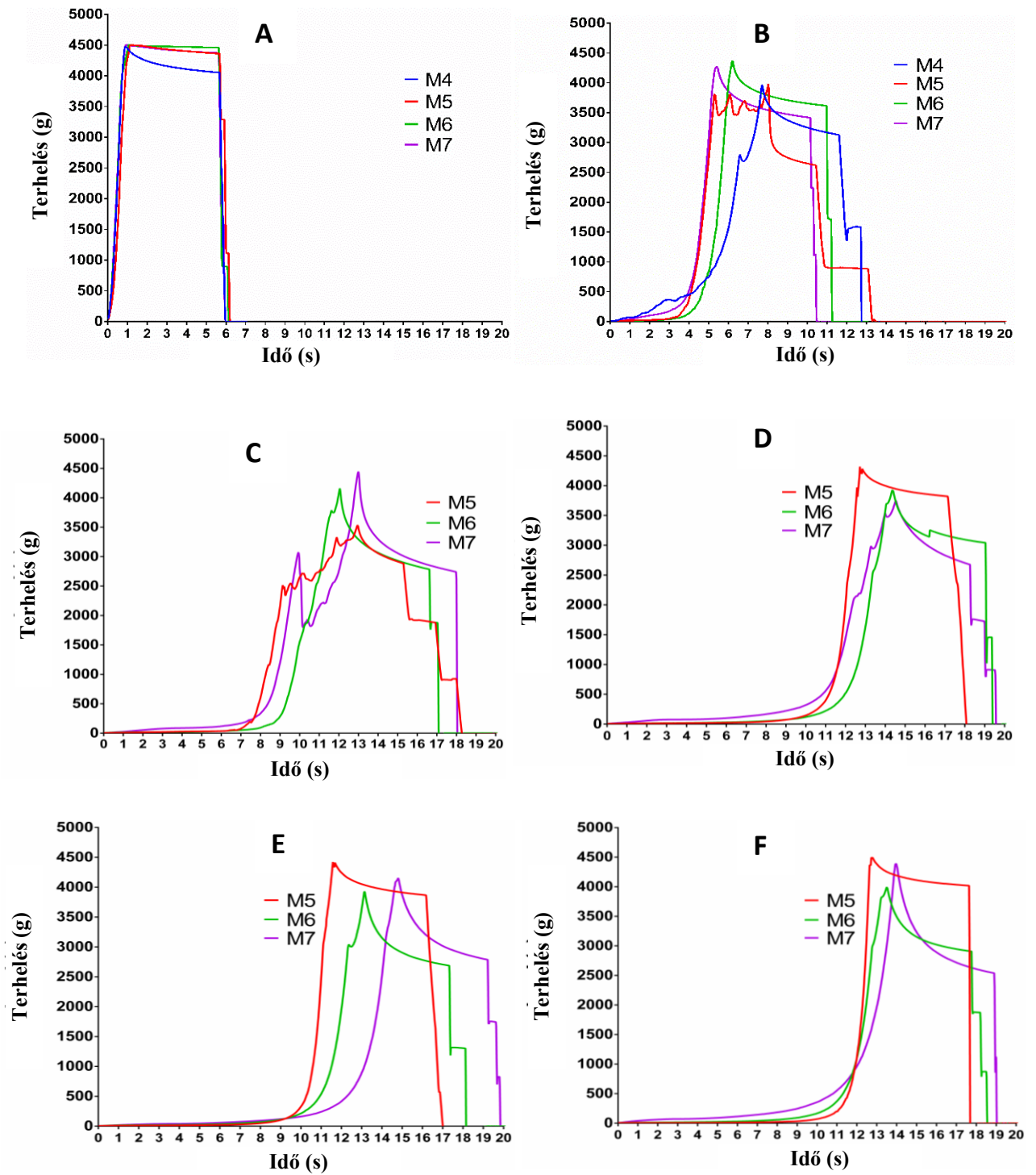
Az állományelemzés terhelés-idő átlaggörbéi a 21. ábrán láthatóak. A mérésekkel bebizonyítottuk, hogy a habos szerkezet ellenére az úszó összetételeink kemény és ellenálló szerkezettel rendelkeznek. 45 N nyomóerő hatására a habosított összetételeken, 25 °C-on semmilyen jele a repedésnek vagy törésnek nem jelent meg. Megjegyzendő azonban, hogy amikor a különböző összetételeket hasonlítottuk össze, az M4 esetén az 5 másodpercig tartó nyomás alatt a minta deformációja szignifikánsan ( $p < 0,0001$ ) különbözött a többitől. M4 esetében egy lágyabb és képlékenyebb szerkezetet találtunk. Az eróziós és vízfelvételi vizsgálatok alapján már nyilvánvaló volt számunkra, hogy a M4 mintákat a szobahőmérséklet mellett csupán az 1 óráig tartó kioldódás vizsgálattal tudjuk tesztelni. 1 óra után az M4 mintákban kisméretű száraz, ellenálló és nem nedvesedett magot érzékeltünk, mely a nyomóerő hatására összeroppan a mérés 6,54 másodpercében. Ezen magok a párhuzamos mintákban eléggé törékenyek voltak ahhoz, hogy a próbatest nyomó erejének köszönhetően laposra préselődjenek. Az M5, M6 és M7 minták szintén tartalmaztak száraz, szilárd magot belül, de a mechanikai ellenállásuk az M4-hez viszonyítva jelentősen különbözött. Az M5 minták tesztelésekor 2 mintában az át nem nedvesedett mag szilárdsága ellenállt 45 N nyomóerőnek,

míg a harmadik minta 36,09 N erőnél összeroppant egy sor apró roppanással egészen addig, míg ez a tömörített szerkezet képes lett ellenállni a további nyomásnak, megállítva a próbatestet. M6 mintánál egy külső, képlékeny és összenyomható köpenyszerű réteget láttunk 1 órás kioldódásvizsgálat után ellentétben az M7 mintáktól. M7 esetében ez a külső és átmedvesedett réteg részlegesen, de le is vált a belső száraz szilárd részekről az állományelemzés hatására (20. ábra).



20. ábra: M7 összetétel állományelemzést követő reprezentatív fotói. Balról jobbra haladva 1, 3, 5, 7 és 10 óra után kivéve a kioldóedényekből.

3 óráig kioldóközegben tartva a mintákat az M5, M6 és az M7 minden mintáját képes volt a próbatest 45N erővel összenyomni. M5 esetében a belső törékeny magok a nyomóerő alatt összeroppantak. A terhelés-idő görbén az ellenállás emelkedése hamarabb indul, nevezetesen a 6,84. másodpercnél, jelezve, hogy az M5 lágyabb szerkezettel bír, mint az M6 (ahol a felszálló ág 8,92 másodpercnél kezdődik). Az M7 minták görbéit elemezve a korai időpontban mért ellenállás értékekből kiderül, hogy ez az összetétel sokkal keményebb szerkezettel is bír, tekintve, hogy a vizsgálat 2. és 7. másodperce között magasabb ellenállás értékeket észleltünk, mint M5 és M6 esetében. Másfelől, a 21 C. ábrán is bemutatva, az M7 minta is jelentősen veszített a szilárdságából, az 1 óra után történt vizsgálati eredményéhez viszonyítva. 5 órát eltöltve a kioldóközegben az M7 tartalmazott egyedül száraz és szilárd, de letörhető magot, a szerkezet keménységét jelzi, hogy a mérés 2. és 11. másodperce között az M5 és M6 mintákhoz hasonlítva magasabb ellenállás értékeket észleltünk itt is. 7 óra múlva a közel teljes átmedvesedés és a megindult jelentős erózió miatt, a terhelés-idő átlaggörbéi hasonlóak, de amiben különböznek, azok a görbékhez tartozó időpont koordináták, ahol a kezdeti lassú ellenállás növekedés hirtelen nagyon gyorsmértékűvé válik, nevezetesen M5, M6 és M7 esetén ezek a következőknek voltak: 9,30; 10,18 és 12,20 másodperc.



21. ábra: Állományelemzés terhelés- idő görbéi. **A:** száraz habos összetételek, 25 °C-on mérve, **B:** 1 óráig, **C:** 3 óráig, **D:** 5 óráig, **E:** 7 óráig, **F:** 10 óráig a savas közeget tartalmazó kioldóedényben tartott habosított minták.

## 7. Megbeszélés:

### 7.1. In situ lipid mátrixok vizsgálati eredményeinek megbeszélése:

Kísérleteink során célul tűztük ki, hogy egy új előállítási módszert tervezünk, amellyel *in situ* előállított lipid mátrix rendszert létrehozva alakítunk ki módosított hatóanyag-leadású kemény kapszulákat. Körültekintően jellemeztük nemcsak a létrehozott lipid mátrixokat, de ezek mellett még a melegítés körülményeinek a hatását is vizsgáltuk a keményszelatin kapszulatokokon.

A szárítási veszteség vizsgálatok eredményei alapján állíthatjuk, hogy a kapszulákat előírás szerint tároltuk, mielőtt a kísérleteinkhez felhasználtuk volna azokat (29). Ezen túl a kísérletünk újdonsága az is, hogy a rövid ideig tartó melegítés hatását is vizsgáltuk a kapszulák nedvesség tartalmán. Meglepődve tapasztaltuk, hogy a kapszulatokok a víztartalmukat jellemzően a melegítés korai időszakában veszítik el. Erre azt a valószínű magyarázatot tudjuk adni, hogy a melegítés hatására a zselatin higroszkópos lesz és ezen tulajdonsága miatt képes a víz párolgását csökkenteni (32). Szignifikáns különbséget tapasztaltunk a lezárt és a lezáratlan tárolóedényben melegített kapszulatokok között, még ha meglehetősen rövid ideig és csak 63 °C-on történt a melegítés. Szeretném azonban kihangsúlyozni, hogy a Tube-test egy meglehetősen egyszerű vizsgálati módszer, mindazonáltal a kapszulák esetén csakis megfelel és nem felel meg kategóriába történő besorolást tesz lehetővé (32). Ugyanakkor állományelemző berendezéssel, nagy pontossággal is lehetséges vizsgálni a tokok mechanikai állapotát, de kihangsúlyozandó, hogy ezen vizsgálathoz minimum 200 N szakítóerőt kifejteni képes műszer alkalmazandó (104), amivel nem rendelkezünk. A kapszulatokok mechanikai behatásokkal szembeni ellenállóképességét megőrizhetjük, ha valamilyen óvó intézkedést alkalmazunk, például teletöltött és lezárt tárolókat, vagy szabályozott páratartalmú, de nedves meleg levegőt. A nedves levegő alkalmazása során viszont a tokok deformációja vagy összeragadása is előfordulhat (29, 105). A folyamat kritikus paramétereit között megemlítendő, hogy szükséges a kiindulási porkeverék nagyfokú homogenitása, azért, hogy a kapszulatokon belül egységes méretű és alakú mátrixok alakuljanak ki. A melegítés időtartama és a hőmérséklete is pontosan beállított és szabályozott legyen.

Az állományelemzést korábbi tudományos munkákban már sikerrel alkalmazták, mint nem-destruktív mérési lehetőséget üres és megtöltött kapszulák mechanikai tulajdonságainak vizsgálatokor (104), gyorsan széteső tabletták szétesési idejének meghatározásakor és gyógyszeres rágógumik mechanikai tulajdonságainak tanulmányozása során is (106). A DS összetételek három pontos hajlításakor kemény, de a tárolási idő alatt lágyuló állományt is

detektáltunk. Ismeretes, hogy azon formulációkban, melyek ömlesztéses technológiával vannak előállítva a hatóanyag felszabadulásának sebessége megváltozhat (36, 87, 107), akár csak az összetétel szilárdsága is. Korábbi közleményekben a szerzők úgy találták, hogy a Gelucire 50/13 a tárolási időszak alatt veszít szilárdságából (108, 109). A hajlítási tesztekben a DS1 összetétel tárolási idő alatt lágyulást mutatott, míg az 5 és 10% mennyiségű CSA ezt a lágyulást megakadályozta és így tárolási idő alatt szignifikáns változást nem észleltünk. Érdekes azonban, hogy amikor a DS mátrixok képlékenységi tesztjét elemeztük a DS2 és DS3 összetétel utókeményedését érzékeltük. A mérések eredményei közötti különbséget azzal magyarázhatjuk, hogy alapvető különbség volt a két eltérő állományelemzővel végrehajtott mechanikai vizsgálata között. Amíg a képlékenységi teszt egy préselési teszt volt, ahol a minta teljes terjedelmében deformálódott, addig a három pontos hajlítási teszt egy eltörési teszt ahol a minta kijelölt pontjai rögzítve voltak és a minta kettétöréséhez szükséges erő volt detektálva. Összegezve, több CSA hozzáadásával keményebb állományú mátrixok maradtak a tárolási idő végére. A minták CSA tartalma azonban jelentős hatással van a DS kioldódására is. A magas (10%) CSA tartalom elnyújtotta a diklofenák nátrium kioldódását és másrésről megváltoztatta a mátrixok fizikai tulajdonságait is. A CSA csökkentette a képlékenységet, míg CSA nélkül a képlékenység nem változott szignifikánsan, addig a hajlítási ellenállás csökkent. Erre magyarázat lehet az, hogy a CSA magasfokú kohéziót képes biztosítani a mintában. A CSA egy kémiaiailag is jól meghatározható összetétellel rendelkezik, míg a GC különböző komponensek keverékének is tekinthető. Elméletben, a CSA hozzáadása a mátrixon belüli rendezettebb szerkezet létrejöttét segíti. A mechanikai elemzésre visszatérve, a minták kellően szilárdnak mutatkoztak, hogy a kapszulákat bliszterbe is csomagolják. A leggyengébb (ACP2) mátrixok kettétöréséhez is 571 grammnyi terhelés szükséges, míg az MNZ és DS összetételeknél több mint, 700 vagy akár 1000 gramm terhelés lenne elegendő ehhez. Ez figyelemreméltó adat, különösen egy olyan formuláció esetében, amelynek előállításához préselést nem alkalmaztunk, továbbá a törékenységük a tárolás közben nem fokozódik.

A mátrixokban feloldódott hatóanyag 233,65; 228,41 és 233,43 °C-on bomlott el a friss DS1, DS2 és DS3 minták esetében, ugyanez a jelenség a tárolt változatokban is megfigyelhető. Ezen hőmérsékleti értékeket a tiszta hatóanyag bomlási hőmérsékletéhez (290,68 °C) viszonyítva ez egy szignifikáns változás. A DS1 esetében a termoanalitikai vizsgálatok szignifikáns olvadáshő csökkenést mutattak ki a tárolási idő alatt, ez a változás jól illeszkedik az állományelemzés eredményeihez is. A CSA növekvő mennyisége a DS2 és DS3 mintákban ezt a változást meggátolta, de a tárolási idő alatt minden összetétel esetén zsugorodott a hatóanyag olvadási

tartománya. Ezen eredmények azt sugallják, hogy a diklofenák-nátrium és a Gelucire 50/13 között interakció áll fenn. A paracetamol mind a friss és a tárolt mátrixokban részben feloldva található és ahogyan a különböző összetételek esetében a GC aránya csökken, a feloldatlan hatóanyag mennyisége arányosan növekszik. Megközelítőleg a paracetamol kiindulási mennyiségének 50%-a marad kristályos formában. Az olvadási csúcsok eltolódása a legkisebb mértékű volt a MNZ összetételek esetében, de a hatóanyag döntő része megmaradt feloldatlan, kristályos formában az olvasztott mátrixokban.

A NIR mérések eredményei alapján kijelenthetjük, hogy az olvasztási lépés során intermolekuláris kölcsönhatások jönnek létre az olvadékképzők és az EC között, valószínűleg hidrogén-hidas kötések kialakulásával. Ez a kölcsönhatás a tárolási idő alatt erősödik. A mérési eredmények azt is sugallják, hogy ebben a molekuláris kölcsönhatásban a hatóanyagok közül diklofenák is részt vesz, míg a paracetamol és a metronidazol nem. A különbség háttere az eltérő kémiai szerkezet mellett a hidrogéndonor és akceptor csoportok eltérő erőssége lehet.

A PXRD méréseknél a DS1 összetételek esetében csakis a GC-re jellemző karakterisztikus csúcsok voltak detektálhatóak. A kristályos hatóanyag hiánya miatt kijelenthető, hogy az olvadékképzés során diklofenák szilárd oldatot állítottunk elő.

Az ACP1 minták röntgendiffrakciós mérése során nem észleltünk kristályszerkezeti átalakulást az olvasztott mátrixban. A paracetamol kristálymódosulatainak egymásba alakulása tanulmányozható változtatható hőmérsékleten végezhető PXRD mérésekkel is (110). Ezen vizsgálatok során az tapasztalták, hogy a I módosulatra (monoklin) jellemző karakterisztikus csúcs 24,36 °-ról 24,03 °-ra (II. módosulat, rombos) (111) tolódott el, továbbá a csúcs intenzitása is megváltozott, amely erős bizonyíték az átalakulásra. Ezen tapasztalatok alapján kijelenthetjük, hogy az I kristálymódosulatú hatóanyagot használtuk a kísérleteinkben, amely feloldatlan állapotában is megmaradt ebben a módosulati formában.

A metronidazol, mint bázis esetében polimorf módosulatokról ezidáig nem számoltak be (112). A GC, a tiszta hatóanyag és az MNZ1 összetételek diffraktogramjainak kiértékelése során megállapítottuk, hogy a hatóanyag feloldatlan és kristályos állapotban van jelen az olvasztott mátrixokban.

A DS összetételek HPLC analízise a hatóanyag elhanyagolható mértékű kémiai bomlását bizonyította. A Ph. Hg VIII. előírása szerint a diklofenák nátrium rokon vegyületeinek HPLC elemzésekor az összes szennyező csúcsterületének összege nem lehet nagyobb, mint a hatóanyagra vonatkozó főcsúcs területéneké 0,5%-a. A vizsgálatunk eredménye szerint ez a

követelmény teljesült, így a képződött kismennyiségű bomlásterméket/szennyezőt ezért sem vizsgáltuk például folyadékkromatográfia kapcsolt tömegspektrometriai módszerrel.

A kioldódási profilokkal is alátámaszthatjuk, hogy a GC önmagában képes volt elnyújtott hatóanyagleadást biztosítani a mátrixokból, de a DS összetételeknél a kioldódás értéke a 100%-ot nem érte el. A megfigyelt okklúzióra, mint lehetséges magyarázatként azt tudjuk mondani, hogy a GC és/vagy a CSA fizikai módon magába zárta és csapdázta a hatóanyagot. Korábbi publikációkban már bizonyították, hogy a diklofenák-Gelucire 50/13 szilárd diszperziókból a hatóanyag kioldódása gyorsabb a porkeverékhez viszonyítva (47, 113). A hatóanyag tárolási időt követő gyorsabb felszabadulására magyarázatot adhat az, hogy a hatóanyag feloldódott a lipid mátrixban, továbbá a mátrix tárolási idő alatti öregedése, valamint a Gelucire 50/13-at alkotó zsírsavak és PEG láncok újra rendeződése (114). A DS és a GC között termoanalitikai mérésekkel is megfigyelt kölcsönhatások is magyarázhatják a felgyorsult kioldódást. Érdekes módon az ACP és a GC között is hasonló kölcsönhatás áll fenn. Ez összhangban van azon korábbi megfigyelésekkel, amikor paracetamolt adtak a meleg és olvadt GC-hoz és ezt a szilárd diszperziót további hetekig tárolták. A tárolt mintákból a frissen készített mintákkal összevetve, gyorsult kioldódást ugyanúgy megfigyeltek (49). A 11., 12. és 13. ábrákon jól látható, hogy a CSA képes volt a hatóanyag felszabadulását csökkenteni. Ez egyrészt nyilvánvaló, hiszen a hidrofób összetevők képesek a mátrix vízfelvételét és a víz beáramlását is csökkenteni (12, 115). A kioldódási adatokból is jól látható, ahogy a hatóanyagok vízoldhatósága növekszik úgy gyorsul a felszabadulás sebessége is a bemutatott összetételekből. A modellfüggő vizsgálatokból kiderült, hogy a hatóanyag felszabadulást az olvasztott mátrixokból legjobban az elsőrendű kinetikai modell írja le. Az elsőrendű modell szerint a hatóanyag felszabadulásának fő mechanizmusa a diffúzió. A modell alkalmas vízoldékony hatóanyagok, kioldódásának a leírására, például mátrixtablettákból (36, 116). Szeretném azonban hangsúlyozni, hogy a hatóanyag felszabadulása Gelucire 50/13 mátrixokból megtörténhet duzzadás és mátrix erózió eredményeképpen is. A többkomponensű rendszerekből a különböző hatóanyagok kioldódása egy összetett folyamat eredménye, ahol legtöbbször a mátrix duzzadása és eróziója mellett szimultán megtörténhet az oldott hatóanyag frakció mikropórusokon keresztüli diffúziója is. Az *in situ* lipid mátrix előállítását célzó kísérletsorozatunk során azt bizonyítottuk, hogy a kapszulatok zárás követően is lehetséges monolit mátrix előállítása. Az eljárásunkkal pedig újabb lehetőséget és technológiai utat nyithatunk a nyújtott hatóanyag leadású rendszerek formulálásához.

A különbözőségi és hasonlósági faktorok kiszámításával gyakorta vizsgálják és hasonlítják össze az eltérő összetételek kioldódási adatait (91, 92, 117). Mindkét modell független paraméter ajánlott és használt az FDA által, mindazonáltal a hasonlósági faktor számítása preferáltabb (117). A különbözőségi faktor értéke 0 és 15 között, valamint a hasonlósági faktor értéke 50 és 100 között hivatott biztosítani a megfelelő és elfogadott mértékű hasonlóságot a kioldódási görbék és tulajdonságok között (92). Számításaink szerint az elfogadható mértékű hasonlóságot a kioldódási profilok között kijelenthetjük. Ahogyan az előzőekben is leírtuk az olvasztással készült lipid formulációk öregedésével vagy tárolási idő alatti módosulásával számolni szükséges. Annak ellenére, hogy a mátrix változását már vizsgálták korábban is (50, 116) ezidáig olyan kísérlet sorozat még nem került közlésre, amelyben megvizsgálták, hogy ezek a változások hogyan csökkenthetők vagy gátolhatók meg valamely segédanyaggal. Mivel a szerkezeti és kristályszerkezeti tulajdonságai a komplex összetételű alapanyagoknak nem teljesen feltérképezettek, több és alaposabb kísérlet vagy kísérlet sorozat elvégzésével szükséges e jellemzők felderítése.

## 7.2. Gáz diszpergálással habosított szilárd habok vizsgálatának megbeszélése:

A kísérletsorozat célja olyan nyújtott hatóanyag leadású összetételek előállításának és vizsgálata volt, amely az olvasztási lépésben gáz diszpergálásával habosított és alacsony sűrűségű mátrixrendszer eredményez. Ezen célok és tulajdonságok elérése miatt saját tervezésű és építésű berendezést használtunk, amellyel azonnali úszási képességgel rendelkező lipid mátrixokat állítottunk elő. A gáz diszpergálási vagy habosítási lépésben az olvadt diszperzió könnyen tölthető akár keményszelatin kapszulatokba is, melyben a habos diszperzió pillanatszerűen megdermed, megőrizve a habosodáskor csapdázott gázt, mely az alacsony sűrűséget biztosítja. A segédanyagok körének megállapításakor az alábbi követelményeket állítottuk össze. A fő mátrixalkotó olvadéknak emberi testhőmérsékleten is szilárdnak kell lennie, ezáltal kellő mechanikai ellenállással rendelkezzen a gyomor őrlő és keverő mozgása ellenében. A mátrix korai szétesése, a gasztroretentív összetételek esetén is, gyorsult hatóanyag felszabaduláshoz vezet (118). A fő összetevőnek azonban 70 °C alatt már teljesen meg kell olvadnia és ez a hőmérséklet a kapszulázáskor kulcsfontosságú. Ez a hőmérsékleti érték az a maximális hőmérséklet, amely még lehetővé teszi a zselatin tokba történő töltést. Alacsonyabb hőmérsékletű olvadék esetén a tok sérülése gyakorlatilag elhanyagolható (119). A vizsgálatink során habosított diszperziókat egy rozsdamentes acélöntőformába öntöttük, hogy a habosított összetételek főbb gyógyszerészeti és fizikai kémiai tulajdonságait feltérképezzük. A öntőforma üregeinek méretei és térfogata (1,027 ml) összemérhető egy 00 méretű kemény kapszulával (0,91 ml). A gasztroretentív összetételeknek megnövelt tartózkodási idővel kell a rendelkezniük a gyomorban, hogy ott adják le elnyújtva a hatóanyagot, mely a gyomorból vagy a vékonybél kezdeti szakaszából hatékonyabban szívódik fel (23, 120). A megnövelt tartózkodási idő ellenére az üres hordozó vagy maradványainak felhalmozódása nem történhet meg, ezért a fokozatos szétesést vagy a lassú emészthetőséget is bele kell tervezni a gyógyszerformába (121). A különböző PEG változatok különösen, de nem kizárólagosan a PEG 4000 teljesíti ezen felsorolt követelményeket, hiszen a polimer vízdékony és 60 °C alatti olvadásponttal rendelkezik. Technológiai szempontból is előnyös tulajdonságú segédanyagról beszélünk, hiszen az olvadási tartománya miatt félszilárd állapotban is termosztálható, amely állapotában a magas viszkozitás miatt a mechanikai úton végzett gáz diszpergálás során a habosítás, a gáz csapdázása miatt, hatékonyabb. Az optimális hőmérséklet, melyen a habosítást és az azt követő ömlesztést el lehet végezni 53 °C-nak adódott.

A kísérleteinkkel bemutattuk, hogy négy különböző, de azonnali úszásra képes összetételt sikerült előállítani a szakaszos működésű berendezésünkkel úgy, hogy a habosított olvadékot fémöntőformába ömlesztettük. A kísérleti összetételünkben alkalmazott nem-ionos felületaktív anyagnak a Labrasolt választottuk. A magas, 14-es HLB értéke ellenére a Labrasol, összevetve a Polysorbátokkal, alacsonyabb citotoxicitással rendelkezik (122). A Labrasol jól ismert és sokat használt o/v emulgens és oldékonyság növelő segédanyag. Használható mikroemulzió előállításához, de emellett könnyű, habos rendszerek előállításakor is (123). Eredményeink alapján állíthatjuk, hogy ahhoz, hogy a felúszáshoz szükséges mértékig csökkentsük a mátrixok sűrűségét, 5% SA összetételhez adása alapvető fontosságú. A Labrasol 2,5%-ban önmagában a PEG 4000 mellett nem volt képes  $1,00 \text{ g/cm}^3$  sűrűségérték alá csökkenteni a mátrixok sűrűségét. Mindenképpen megjegyzendő, hogy nem zárhatjuk ki annak lehetőségét, hogy megnövelt keverő forgási sebességgel és nyíró erővel, valamint szimultán gáz olvadékba injektálásával habos diszperziót lehetne létrehozni ilyen anyagösszetétel mellett is. Az általunk készített és használt berendezés légköri nyomású levegőt diszpergál az olvadék diszperzióba. A működése közben a keverőelem drót szárai a forgásuk közben elhagyják, majd újra becsapódnak az örvényhez hasonlóan kavargó olvadékba (124), maguk után húzva a levegőt és feltörve az olvadék felszínét. A keverőelem továbbá az olvadékba bekevert gázbuborékokat is további apróbb buborékokra töri szét. A PEG 4000 alapú MNZ diszperzióhoz 5%-nyi SA-t adva, az a kiöntött és szilárd diszperzió sűrűségét  $0,82 \text{ g/cm}^3$ -re csökkentette. Ez egy meglepő és váratlan hatás volt, mely rávilágított a segédanyag alkalmazásának fontosságára. A SA HLB értéke 15 (125). Orális és inert mátrix rendszerekben számtalanszor alkalmazott és a hatóanyag felszabadulást retardizáló segédanyag (1, 126) azonban alkalmazható o/v emulziók habosítására is. Ebben az esetben tertrabutil-ammónium hidroxiddal szükséges semlegesíteni (126). A kísérleteink eredményei alapján kijelenthetjük, hogy a SA két fontos tulajdonsága miatt is hozzájárul az olvadék könnyebb habosíthatóságához. Először is az 50-es típusú SA nem csupán oktadekánsavat (C18) tartalmaz, hanem ez a típus legalább 40-60%-nyi oktadekánsavat, továbbá a sztearinsav és palmitinsav (hexadekánsav, C16) tartalmának összege legalább 90% kell hogy legyen. A palmitinsav tartalom alacsonyabb olvadási tartományt is eredményez, nevezetesen 53-59 °C-os tartományt, szemben a tiszta sztearinsav 69,6 °C-os olvadáspontjával (125, 127). Ez hozzájárul az 53 °C-on megnövekedett viszkozitáshoz. Másodszor a C18 és C16 zsírsavak jelenléte a PEG alapú olvadékban csökkentheti a felületi feszültséget a levegő/PEG határfelületen, azáltal, hogy felhalmozódva a levegőbuborékok felszínén azon egy apoláris réteget képez. Hasonló mechanizmust már leírtak, amikor tej alapú emulziókat habosítottak

hasonló technológiai megoldással (60, 128). Ezt azonban célszerű lenne kísérleti módszerekkel is jobban alátámasztani.

A levegő/PEG határfelület stabilizálását is láthattuk, amikor a törési felszínt vizsgáltuk, a sztearinsav hozzáadása mikrométeres buborékokat eredményez. Amikor Labrasol és SA együtt van jelen a diszperzióban, a buborékméret növekedését figyeltük meg. Másrészt, zárt cellás habszerkezet keletkezett és minden esetben a cellák rövid és egybenyíló üregekként írhatók le. Az elektronmikroszkópos felvételek egyikén sem figyelhető meg, hogy a hatóanyag diszpergált kristályai részt vennének a buborékok csapdázásában. Ez egybevág az M1 összetétel habosítás előtti és utáni sűrűségadataival, amit a 12. táblázatban ábrázoltam. Az M7 összetételről készített mikroCT felvételek alapján igazoltuk, hogy a habszerkezet összetett és spongiform szerkezetként írható le. Mindazonáltal a megszilárdult habban kemény, vastag és buborékoktól mentes külső réteg vagy köpeny nem található. A teljes mátrixra igaz az, hogy a légbuborékok random eloszlásban találhatóak a megszilárdul olvadéokban. Azonban a buborékok összeolvadásának jeleit is fellelhetjük. A 15. ábra A, B és C képein tisztán és egyértelműen látszódnak az összekapcsolt üregek, ugyanezen struktúrákat találtuk meg az M7 összetétel mikroCT felvételein is (16. ábra). Az elektronmikroszkópos képfelvételekből továbbá az is kiderült, hogy a hatóanyag megmaradt kristályos és feloldatlan formában az olvadéokban. Figyelembe véve, hogy a MNZ olvadáspontja 162,32 °C-on található (97), kijelenthető, hogy az eljárás nem hoz létre szilárd oldatot.

A hatóanyag felszabadulási mechanizmusának tanulmányozásakor az kaptuk eredményül, hogy a Labrasol, feltehetőleg a kiváló micellaképző tulajdonsága miatt (38), növelte a habok erózióját és a kioldódási sebességet is. A vízfelvételi kísérletre utalva kijelenthető, hogy a PEG-et tartalmazó mátrix vizet köt meg és a polimerláncok duzzadnak. Ezentúl azonban meg kell említeni, hogy a víz bejuthat és feltöltheti a mikrométeres üregeket. Ennek ellenére a belső pórusrendszer teljes elárasztása nem lehetséges, hiszen az üregek csak rövidtávon nyílnak egymásba. Ez különösen előnyös, hiszen a gáz különálló kamrácskákba van zárva, így képes biztosítani a folyamatos úszást. A hatóanyag kioldódás és az mátrix eróziós görbéit összehasonlítva kijelenthetjük, hogy döntő részben erózió szabályozott mechanizmusként írható le. Ezt az alapján is igazolhatjuk, hogy a hatóanyag kristályos anyagként van jelen az olvadt mátrixban. Mindenképpen meg kell említenünk, hogy a kioldódott hatóanyag diffúziós útvonala megnyúlt a habos mátrixon belül, hiszen a gázzal töltött üregek a kioldó közeg számára átjárhatatlanok. A belső vízzel telt pórusok és az egykor gázzal kitöltött üregek és csatornácskák továbbra is közrejátszanak a hatóanyag mátrixból történő kioldódásához (129).

A kioldódási profilok modell független vizsgálatakor kiderült, hogy csak az M5 és M6 összetételek kioldódását tekinthetjük hasonlónak ( $f_1 = 4,92$  and  $f_2 = 67,87$ ) (117), annak ellenére, hogy mind az összetételük (3. táblázat) és mind a sűrűségük (12. táblázat) különböző. A modell-függő analízis alapján fény derült arra, hogy a kioldódási adatokhoz a Korsmeyer-Peppas modell illeszthető a legjobban (14. táblázat). A modell alkalmas arra, hogy polimer alapú összetételekből történő hatóanyag kioldódását vizsgálhassuk akkor is, ha a kioldódást egynél több mechanizmus is befolyásolhatja. Az M4 és M5 formulációk felszabadulási kitevői 0,9414 és 0,9759 volt, amely a habok hengeres alakja miatt ún. Super-Case II transzportot jeleznek. Az M6 és M7 mintáknál a felszabadulási kitevő értékei 0,7162 és 0,6889-nek adódtak, amely nem Fick-féle diffúzióra (anomális transzport) utalnak (92). Ezen adatok alapján a Labrasol nemcsak a kioldódás sebességét növelte, de a felszabadulás mechanizmusát is módosította. Erre az lehet a valószínű válasz, hogy a Labrasol egyfajta lágyítóként működik a mátrixban, elősegítve a gyorsabb vízfelvételt, továbbá szolubilizálja a hatóanyagot, ezzel növelve a feloldott hatóanyag koncentrációját a mátrixon belüli pórusokban.

Az állományelemzéskor tapasztalt szerkezeti gyengülés eltérő sebességére szintén magyarázatul szolgálhat az előző megállapítás. A PEG és SA láncok lágyítása, továbbá a megnövekedett mértékű vízbeáramlás az M4 esetben eredményezte a leggyorsabb mátrix eróziót. A lágyító hatás miatt lehetséges továbbá az is, hogy szignifikánsan puhább állományú volt az M4 összetétel már 25 °C-on is a többihez viszonyítva. Mindazonáltal a 10%-nyi SA képes volt egy rendezettebb belső struktúra kialakítására, amely egy keményebb és ellenállóbb állományú olvadékot eredményezett. A SA képes a szétesést és az eróziót lassítani, a mátrix keménységét növelni. Továbbá, emészthető tulajdonsága miatt is előnyösen alkalmazható orális összetételekben, mint kioldódást lassító segédanyag (130).

## 8. Összefoglalás:

### 8.1. *In situ* létrehozott lipid mátrixok fejlesztésének összefoglalása:

Az *in situ* lipid mátrixok létrehozásakor kidolgoztam egy új technológiai módszert arra hogyan is módosítható a hatóanyag kioldódása a kemény kapszulákból anélkül, hogy előzetesen a hatóanyagot diszpergálnánk egy olvadékban és a folyékony diszperziót öntenénk kapszulatokba. A módszerrel sikeresen állítottunk elő retard kapszulákat. A kapszulatokok vizsgálatokor kiderült, hogy a melegítés körülményeit körültekintően kell megválasztani, de a rövid ideig tartó hőhatást a zselatinból készült tokok képesek elviselni, anélkül, hogy törékenyek lennének. Az állományelemzés kiértékelésekor bebizonyosodott, hogy az *in situ* lipid mátrixok kellően ellenállóak ahhoz, hogy kibírják a szükséges további technológiai folyamatok, például ömlesztett bulk csomagolásból bliszterbe csomagolás során adódó erőbehatásokat. A termikus analízis megerősítette, hogy az alkalmazott 63 °C-os melegítés hatására nincs kémiai bomlás és 200 °C az a hőmérséklet ahol a hőbomlás elkezdődik. Jelen fejlesztés alapjául szolgálhat közvetlen gyógyszeripari fejlesztéseknek ahol újszerű és innovatív megoldás szükséges nyújtott hatóanyag-leadású kapszulák előállításához.

### 8.2. Gáz diszpergálással habosított olvadékok fejlesztésének összefoglalása:

A fenti, újonnan kifejlesztett technológiával már légköri nyomáson is képesek vagyunk olvadék diszperziókat mechanikus gázkeveréssel habosítani. Az eljárás közvetlenül alkalmas arra, hogy alacsony sűrűségű és azonnali felúszással bíró szilárd gyógyszerformát állítson elő úgynevezett ömlesztéses technológiával. A bemutatott összetételekben az olvadékban fel nem oldott hatóanyag nem befolyásolja a gyógyszerforma úszóképességét 30 m/m%-ig. A diszpergált MNZ elsősorban a PEG-SA mátrix eróziójával szabadul fel, de a Labrasol, mint nem-ionos felületaktív anyag hatására a kioldódási mechanizmus megváltozik azáltal, hogy képes a hatóanyagot szolubilizálni és megnövelni a mátrix vízfelvételét. A habosított mátrixot számos módszerrel alkalmazásával jellemeztük. SEM és mikroCT felvételekkel bizonyítottuk, hogy a légbuborékok gömb vagy szférikus alakú zárt cellás elrendezésben találhatóak a megszilárdult mátrixban. Az üregek egybenyílásából azonban rövid járatok keletkezhetnek. Az állományelemzés megerősítette, hogy a SA képes csökkenteni a mátrix szétesését és megőrizni annak mechanikai ellenállóképességét a 37 °C-os savas közegben. A kísérleti gyártás során alkalmazott hőmérsékletek alkalmassá teszik az eljárást, arra, hogy gasztroretentív kemény kapszulákat állítsanak elő ilyen módszerrel.

## 9. Conclusion:

### 9.1. *In situ* lipid matrices:

A new method and technology was developed to modify the drug dissolution from hard capsule. To achieve the certain goal, there is no need to dissolve the active agent in the molten material before filling the molten dispersion into the shell. Drug release was successfully prolonged by *in situ* lipid matrix formation. Experiments on the hardgel shells proved that short term heating, after careful consideration can be done, with no increased risk of brittleness. *In situ* created lipid matrices were resistant enough, when evaluated by texture analyzer, to be transferred in bulk form and to be packed into blisters, as well. Thermal investigation revealed that in spite of the heating at 63°C, no chemical degradation occurred. Additionally, decomposition started only at 200°C. The presented technological platform is directly applicable for novel and innovative pharmaceutical developments of modified release hard capsules.

### 9.2. Solid foams:

The second presented technology includes a new method of foaming hot and molten dispersion at atmospheric pressure by mechanically dispersing gas into the melt. This platform can produce low-density moulded compositions with zero-floating lag time. Continuous buoyancy was observed, the amount of API had no effect on the floatation even at 30% drug ratio. The foamed matrix released the dispersed and crystalline MNZ mainly by erosion, on the other hand, when Labrasol was added to the molten dispersion, increased water uptake and faster drug release was detected. Foamed matrices were characterized by several techniques. SEM and microCT revealed the presence of a complex closed-cell foam structure. Air filled voids have spherical shapes with smooth inner walls, while some of them form clusters by interconnecting bubbles. During the texture analysis the decrease rate of disintegration was observed when increased amount of stearic acid was added to our formulations. As a conclusion, an alternative and industrially applicable hot-melt technology is detailed for the production of gastroretentive hard capsules.

## 10. Irodalomjegyzék:

### 10.1. Az értekezésben hivatkozott közlemények jegyzéke:

1. Vasvari G, Kalmar J, Veres P, Vecsernyes M, Bacskay I, Feher P, et al. Matrix systems for oral drug delivery: Formulations and drug release. *Drug Discov Today Technol.* 2018;27:71-80. doi: 10.1016/j.ddtec.2018.06.009.
2. Caraballo I. Critical points in the formulation of pharmaceutical swellable controlled release dosage forms-Influence of particle size. *Particuology.* 2009;7(6):421-5. doi: 10.1016/j.partic.2009.10.002.
3. Li FQ, Hu JH, Deng JX, Su H, Xu S, Liu JY. In vitro controlled release of sodium ferulate from Compritol 888 ATO-based matrix tablets. *International journal of pharmaceutics.* 2006;324(2):152-7. doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.06.006.
4. Kottala N, Abebe A, Sprockel O, Bergum J, Nikfar F, Cuitino AM. Evaluation of the Performance Characteristics of Bilayer Tablets: Part I. Impact of Material Properties and Process Parameters on the Strength of Bilayer Tablets. *Aaps Pharmscitech.* 2012;13(4):1236-42. doi: 10.1208/s12249-012-9845-9.
5. Rodrigues LA, Figueiras A, Veiga F, de Freitas RM, Nunes LC, da Silva Filho EC, et al. The systems containing clays and clay minerals from modified drug release: a review. *Colloids and surfaces B, Biointerfaces.* 2013;103:642-51. doi: 10.1016/j.colsurfb.2012.10.068.
6. Banker GS, Christian JE, Dekay HG. The uniformity of distribution of phosphorus compounds in tablet matrices using radioactive tracer techniques. *Journal of the American Pharmaceutical Association American Pharmaceutical Association.* 1958;47(9):628-33.
7. Crowley MM, Schroeder B, Fredersdorf A, Obara S, Talarico M, Kucera S, et al. Physicochemical properties and mechanism of drug release from ethyl cellulose matrix tablets prepared by direct compression and hot-melt extrusion. *International journal of pharmaceutics.* 2004;269(2):509-22. doi: 10.1016/j.ijpharm.2003.09.037.
8. Villanova JCO, Ayres E, Orefice RL. Design of prolonged release tablets using new solid acrylic excipients for direct compression. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 2011;79(3):664-73. doi: 10.1016/j.ejpb.2011.07.011.

9. Rosiaux Y, Jannin V, Hughes S, Marchaud D. Solid lipid excipients - matrix agents for sustained drug delivery. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*. 2014;188:18-30. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.06.004.
10. Feeney OM, Crum MF, McEvoy CL, Trevaskis NL, Williams HD, Pouton CW, et al. 50years of oral lipid-based formulations: Provenance, progress and future perspectives. *Advanced drug delivery reviews*. 2016;101:167-94. doi: 10.1016/j.addr.2016.04.007.
11. Vithani K, Maniruzzaman M, Slipper IJ, Mostafa S, Miolane C, Cuppok Y, et al. Sustained release solid lipid matrices processed by hot-melt extrusion (HME). *Colloid Surface B*. 2013;110:403-10. doi: 10.1016/j.colsurfb.2013.03.060.
12. Miyagawa Y, Okabe T, Yamaguchi Y, Miyajima M, Sato H, Sunada H. Controlled-release of diclofenac sodium from wax matrix granule. *Int J Pharmaceut*. 1996;138(2):215-24. doi: Doi 10.1016/0378-5173(96)04547-4.
13. Maderuelo C, Zarzuelo A, Lanao JM. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *Journal of Controlled Release*. 2011;154(1):2-19. doi: 10.1016/j.jconrel.2011.04.002.
14. Li L, Zhang X, Gu XQ, Mao SR. Applications of Natural Polymeric Materials in Solid Oral Modified-Release Dosage Forms. *Curr Pharm Design*. 2015;21(40):5854-67. doi: 10.2174/1381612821666151008150306.
15. Gallardo D, Skalsky B, Kleinebudde P. Controlled release solid dosage forms using combinations of (meth)acrylate copolymers. *Pharm Dev Technol*. 2008;13(5):413-23. doi: 10.1080/10837450802202098.
16. Colombo P, Bettini R, Massimo G, Catellani PL, Santi P, Peppas NA. Drug Diffusion Front Movement Is Important in Drug-Release Control from Swellable Matrix Tablets. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1995;84(8):991-7. doi: DOI 10.1002/jps.2600840816.
17. Siepmann J, Peppas NA. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced drug delivery reviews*. 2012;64:163-74. doi: 10.1016/j.addr.2012.09.028.
18. Oliveira PR, Bernardi LS, Strusi OL, Mercuri S, Silva MAS, Colombo P, et al. Assembled modules technology for site-specific prolonged delivery of norfloxacin.

International journal of pharmaceutics. 2011;405(1-2):90-6. doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.11.050.

19. Kuentz M, Holm R, Elder DP. Methodology of oral formulation selection in the pharmaceutical industry. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016;87:136-63. doi: 10.1016/j.ejps.2015.12.008.

20. Qi XL, Chen HY, Rui Y, Yang FJ, Ma N, Wu ZH. Floating tablets for controlled release of ofloxacin via compression coating of hydroxypropyl cellulose combined with effervescent agent. *International journal of pharmaceutics*. 2015;489(1-2):210-7. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.05.007.

21. Elzayat EM, Abdel-Rahman AA, Ahmed SM, Alanazi FK, Habib WA, Abou-Auda HS, et al. Formulation and pharmacokinetics of multi-layered matrix tablets: Biphasic delivery of diclofenac. *Saudi Pharm J*. 2017;25(5):688-95. doi: 10.1016/j.jsps.2016.10.004.

22. Tao J, Robertson-Lavalle S, Pandey P, Badawy S. Understanding the Delamination Risk of a Trilayer Tablet Using Minipiloting Tools. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2017;106(11):3346-52. doi: 10.1016/j.xphs.2017.07.005.

23. Vo AQ, Feng X, Morott JT, Pimparade MB, Tiwari RV, Zhang F, et al. A novel floating controlled release drug delivery system prepared by hot-melt extrusion. *Eur J Pharm Biopharm*. 2016;98:108-21. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.11.015.

24. Fukuda M, Peppas NA, McGinity JW. Floating hot-melt extruded tablets for gastroretentive controlled drug release system. *J Control Release*. 2006;115(2):121-9. doi: 10.1016/j.jconrel.2006.07.018.

25. Balogh A, Farkas B, Domokos A, Farkas A, Demuth B, Borbas E, et al. Controlled-release solid dispersions of Eudragit (R) FS 100 and poorly soluble spironolactone prepared by electrospinning and melt extrusion. *Eur Polym J*. 2017;95:406-17. doi: 10.1016/j.eurpolymj.2017.08.032.

26. Vo AQ, Feng X, Pimparade M, Ye XY, Kim DW, Martin ST, et al. Dual-mechanism gastroretentive drug delivery system loaded with an amorphous solid dispersion prepared by hot-melt extrusion. *Eur J Pharm Sci*. 2017;102:71-84. doi: 10.1016/j.ejps.2017.02.040.

27. Stegemann S. Hard gelatin capsules today and tomorrow. *Capsugel* 2002:1-23.

28. Cole ET, Cad D, Benameur H. Challenges and opportunities in the encapsulation of liquid and semi-solid formulations into capsules for oral administration. *Advanced drug delivery reviews*. 2008;60(6):747-56. doi: 10.1016/j.addr.2007.09.009.
29. Nair R, Vemuri M, Agrawala P, Kim SI. Investigation of various factors affecting encapsulation on the in-cap automatic capsule-filling machine. *Aaps Pharmscitech*. 2004;5(4).
30. Goole J, Van Gansbeke B, Pilcer G, Deleuze P, Blocklet D, Goldman S, et al. Pharmacoscintigraphic and pharmacokinetic evaluation on healthy human volunteers of sustained-release floating minitablets containing levodopa and carbidopa. *Int J Pharmaceut*. 2008;364(1):54-63. doi: 10.1016/j.ijpharm.2008.08.016.
31. Mazer N, Abisch E, Gfeller JC, Laplanche R, Bauerfeind P, Cucala M, et al. Intra-gastric behavior and absorption kinetics of a normal and "floating" modified-release capsule of isradipine under fasted and fed conditions. *J Pharm Sci*. 1988;77(8):647-57.
32. Ku MS, Li WY, Dulin W, Donahue F, Cade D, Benameur H, et al. Performance qualification of a new hypromellose capsule: Part I. Comparative evaluation of physical, mechanical and processability quality attributes of Vcaps Plus (R), Quali-V (R) and gelatin capsules. *Int J Pharmaceut*. 2010;386(1-2):30-41. doi: 10.1016/j.ijpharm.2009.10.050.
33. Oishi S, Kimura S, Noguchi S, Kondo M, Kondo Y, Shimokawa Y, et al. New scale-down methodology from commercial to lab scale to optimize plant-derived soft gel capsule formulations on a commercial scale. *Int J Pharmaceut*. 2018;535(1-2):371-8. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.11.029.
34. Cole ET, Cade D, Benameur H. Challenges and opportunities in the encapsulation of liquid and semi-solid formulations into capsules for oral administration. *Advanced drug delivery reviews*. 2008;60(6):747-56. doi: 10.1016/j.addr.2007.09.009.
35. Jannin V, Musakhanian J, Marchaud D. Approaches for the development of solid and semi-solid lipid-based formulations. *Advanced drug delivery reviews*. 2008;60(6):734-46. doi: 10.1016/j.addr.2007.09.006.
36. Rosiaux Y, Jannin V, Hughes S, Marchaud D. Solid lipid excipients - Matrix agents for sustained drug delivery. *J Control Release*. 2014;188:18-30. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.06.004.

37. de los Santos CJJ, Perez-Martinez JI, Gomez-Pantoja ME, Moyano JR. Enhancement of albendazole dissolution properties using solid dispersions with Gelucire 50/13 and PEG 15000. *J Drug Deliv Sci Tec.* 2017;42:261-72. doi: 10.1016/j.jddst.2017.03.030.
38. Ujhelyi Z, Fenyvesi F, Varadi J, Feher P, Kiss T, Veszelka S, et al. Evaluation of cytotoxicity of surfactants used in self-micro emulsifying drug delivery systems and their effects on paracellular transport in Caco-2 cell monolayer. *Eur J Pharm Sci.* 2012;47(3):564-73. doi: 10.1016/j.ejps.2012.07.005.
39. Serajuddin ATM. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: Early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. *J Pharm Sci.* 1999;88(10):1058-66. doi: Doi 10.1021/Js980403l.
40. Scott DC, Shah RD, Augsburger LL. A Comparative-Evaluation of the Mechanical Strength of Sealed and Unsealed Hard Gelatin Capsules. *Int J Pharmaceut.* 1992;84(1):49-58. doi: Doi 10.1016/0378-5173(92)90214-M.
41. Regdon G, Sr., Gombkoto S, Regdon G, Jr., Selmeczi B. Formulation and in vitro study of antibacterial vaginal suppositories. *Pharm Acta Helv.* 1994;69(3):141-8.
42. Abberger T. Influence of binder properties, method of addition, powder type and operating conditions on fluid-bed melt granulation and resulting tablet properties. *Pharmazie.* 2001;56(12):949-52.
43. Kukec S, Dreu R, Vrbanec T, Srcic S, Vrecer F. Characterization of agglomerated carvedilol by hot-melt processes in a fluid bed and high shear granulator. *Int J Pharmaceut.* 2012;430(1-2):74-85. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.03.041.
44. Vieira MMS, Martins RM, Freitas LAP. Characteristics of piroxicam granules prepared by fluidized bed hot melt granulation. *Adv Powder Technol.* 2018;29(4):934-40. doi: 10.1016/j.appt.2018.01.011.
45. Katona G, Szalontai B, Budai-Szucs M, Csanyi E, Szabo-Revesz P, Jojart-Laczkovich O. Formulation of paracetamol-containing pastilles with in situ coating technology. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2016;95:54-61. doi: 10.1016/j.ejps.2016.08.006.
46. Zhang L, Zhang Z, Li N, Wang N, Wang Y, Tang S, et al. Synthesis and evaluation of a novel beta-cyclodextrin derivative for oral insulin delivery and absorption. *International journal of biological macromolecules.* 2013;61:494-500. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2013.08.034.

47. Fini A, Moyano JR, Gines JM, Perez-Martinez JI, Rabasco AM. Diclofenac salts, II. Solid dispersions in PEG6000 and Gelucire 50/13. *Eur J Pharm Biopharm.* 2005;60(1):99-111. doi: 10.1016/j.ejpb.2004.11.005.
48. Brubach JB, Ollivon M, Jannin V, Mahler B, Bourgaux C, Lesieur P, et al. Structural and thermal characterization of mono- and diacyl polyoxyethylene glycol by infrared spectroscopy and X-ray diffraction coupled to differential calorimetry. *J Phys Chem B.* 2004;108(46):17721-9. doi: 10.1021/jp047989m.
49. Choy YW, Khan N, Yuen KH. Significance of lipid matrix aging on in vitro release and in vivo bioavailability. *Int J Pharmaceut.* 2005;299(1-2):55-64. doi: 10.1016/j.ijpharm.2005.04.030.
50. Khan N, Craig DQM. The influence of drug incorporation on the structure and release properties of solid dispersions in lipid matrices. *J Control Release.* 2003;93(3):355-68. doi: 10.1016/j.jconrel.2003.09.006.
51. Murphy CS, Pillay V, Choonara YE, du Toit LC. Gastroretentive drug delivery systems: current developments in novel system design and evaluation. *Curr Drug Deliv.* 2009;6(5):451-60.
52. Lopes CM, Bettencourt C, Rossi A, Buttini F, Barata P. Overview on gastroretentive drug delivery systems for improving drug bioavailability. *Int J Pharmaceut.* 2016;510(1):144-58. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.05.016.
53. Bernkop-Schnurch A, Steininger S. Synthesis and characterisation of mucoadhesive thiolated polymers. *Int J Pharm.* 2000;194(2):239-47. doi: 10.1016/s0378-5173(99)00387-7.
54. Duggan S, Cummins W, O'Donovan O, Hughes H, Owens E. Thiolated polymers as mucoadhesive drug delivery systems. *Eur J Pharm Sci.* 2017;100:64-78. doi: 10.1016/j.ejps.2017.01.008.
55. Patil S, Talele GS. Gastroretentive mucoadhesive tablet of lafutidine for controlled release and enhanced bioavailability. *Drug Deliv.* 2015;22(3):312-9. doi: 10.3109/10717544.2013.877099.
56. Vaithiyalingam SR, Sayeed VA. Critical factors in manufacturing multi-layer tablets- Assessing material attributes, in-process controls, manufacturing process and product performance. *Int J Pharmaceut.* 2010;398(1-2):9-13. doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.07.025.

57. Cao QR, Liu Y, Xu WJ, Lee BJ, Yang MS, Cui JH. Enhanced oral bioavailability of novel mucoadhesive pellets containing valsartan prepared by a dry powder-coating technique. *Int J Pharmaceut.* 2012;434(1-2):325-33. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.05.076.
58. Martins ALL, de Oliveira AC, do Nascimento CMOL, Silva LAD, Gaeti MPN, Lima EM, et al. Mucoadhesive Properties of Thiolated Pectin-Based Pellets Prepared by Extrusion-Spheronization Technique. *J Pharm Sci-US.* 2017;106(5):1363-70. doi: 10.1016/j.xphs.2017.01.028.
59. Streubel A, Siepmann J, Bodmeier R. Drug delivery to the upper small intestine window using gastroretentive technologies. *Curr Opin Pharmacol.* 2006;6(5):501-8. doi: 10.1016/j.coph.2006.04.007.
60. Talukder R, Fassihi R. Gastroretentive delivery systems: A mini review. *Drug Dev Ind Pharm.* 2004;30(10):1019-28. doi: 10.1081/Ddc-200040239.
61. Groning R, Berntgen M, Georgarakis M. Acyclovir serum concentrations following peroral administration of magnetic depot tablets and the influence of extracorporeal magnets to control gastrointestinal transit. *Eur J Pharm Biopharm.* 1998;46(3):285-91. doi: 10.1016/S0939-6411(98)00052-6.
62. Fujimori J, Machida Y, Tanaka S, Nagai T. Effect of Magnetically Controlled Gastric Residence of Sustained-Release Tablets on Bioavailability of Acetaminophen. *Int J Pharmaceut.* 1995;119(1):47-55. doi: 10.1016/0378-5173(94)00368-F.
63. LeWitt PA, Giladi N, Navon N. Pharmacokinetics and efficacy of a novel formulation of carbidopa-levodopa (Accordion Pill((R))) in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;65:131-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.05.032.
64. Kagan L, Lapidot N, Afargan M, Kirmayer D, Moor E, Mardor Y, et al. Gastroretentive Accordion Pill: Enhancement of riboflavin bioavailability in humans. *J Control Release.* 2006;113(3):208-15. doi: 10.1016/j.jconrel.2006.03.022.
65. Navon N. The Accordion Pill((R)): unique oral delivery to enhance pharmacokinetics and therapeutic benefit of challenging drugs. *Ther Deliv.* 2019;10(7):433-42. doi: 10.4155/tde-2018-0067.
66. Dorkoosh FA, Stokkel MPM, Blok D, Borchard G, Rafiee-Tehrani A, Verhoef JC, et al. Feasibility study on the retention of superporous hydrogel composite polymer in the intestinal

tract of man using scintigraphy. *J Control Release*. 2004;99(2):199-206. doi: 10.1016/j.jconrel.2004.06.012.

67. Dorkoosh FA, Brussee J, Verhoef JC, Borchard G, Rafiee-Tehrani M, Junginger HE. Preparation and NMR characterization of superporous hydrogels (SPH) and SPH composites. *Polymer*. 2000;41(23):8213-20. doi: Doi 10.1016/S0032-3861(00)00200-7.

68. Omidian H, Rocca JG, Park K. Elastic, superporous hydrogel hybrids of polyacrylamide and sodium alginate. *Macromol Biosci*. 2006;6(9):703-10. doi: 10.1002/mabi.200600062.

69. Chansanroj K, Betz G, Leuenberger H, Mitrevej A, Sinchaipanid N. Development of a multi-unit floating drug delivery system by hot melt coating technique with drug-lipid dispersion. *J Drug Deliv Sci Tec*. 2007;17(5):333-8. doi: Doi 10.1016/S1773-2247(07)50051-1.

70. Sher P, Ingavle G, Ponrathnam S, Pawar AP. Low density porous carrier - Drug adsorption and release study by response surface methodology using different solvents. *Int J Pharmaceut*. 2007;331(1):72-83. doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.09.013.

71. Product details - ACCUREL XP 951B. [updated 2019.10.25]; Available from: <https://www.plastic-additives.com/product/plastic-additives/en/application-areas/additive-carrier-systems/pages/product-details.aspx?productId=75678&category=5451>.

72. Sauzet C, Claeys-Bruno M, Nicolas M, Kister J, Piccerelle P, Prinderre P. An innovative floating gastro retentive dosage system: Formulation and in vitro evaluation. *Int J Pharmaceut*. 2009;378(1-2):23-9. doi: 10.1016/j.ijpharm.2009.05.027.

73. Cilurzo F, Musazzi UM, Franze S, Selmin F, Minghetti P. Orodispersible dosage forms: biopharmaceutical improvements and regulatory requirements. *Drug Discov Today*. 2018;23(2):251-9. doi: 10.1016/j.drudis.2017.10.003.

74. Oh TO, Kim JY, Ha JM, Chi SC, Rhee YS, Park CW, et al. Preparation of highly porous gastroretentive metformin tablets using a sublimation method. *Eur J Pharm Biopharm*. 2013;83(3):460-7. doi: 10.1016/j.ejpb.2012.11.069.

75. Singh BN, Kim KH. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention. *J Control Release*. 2000;63(3):235-59. doi: Doi 10.1016/S0168-3659(99)00204-7.

76. Milak S, Zimmer A. Glycerol monooleate liquid crystalline phases used in drug delivery systems. *Int J Pharmaceut.* 2015;478(2):569-87. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.11.072.
77. Biradar SV, Dhumal RS, Shah MH, Paradkar AR, Yamamura S. Preparation of Multiparticulate Vaginal Tablet Using Glyceryl Monooleate for Sustained Progesterone Delivery. *Pharm Dev Technol.* 2009;14(1):38-49. doi: 10.1080/10837450802409396.
78. Kumar MK, Shah MH, Ketkar A, Mahadik KR, Paradkar A. Effect of drug solubility and different excipients on floating behaviour and release from glyceryl monooleate matrices. *Int J Pharm.* 2004;272(1-2):151-60. doi: 10.1016/j.ijpharm.2003.12.025.
79. Streubel A, Siepmann J, Bodmeier R. Floating matrix tablets based on low density foam powder: effects of formulation and processing parameters on drug release. *Eur J Pharm Sci.* 2003;18(1):37-45. doi: Pii S0928-0987(02)00223-3  
Doi 10.1016/S0928-0987(02)00223-3.
80. Hao SL, Wang YZ, Wang BC. Sinking-Magnetic Microparticles Prepared by the Electrospray Method for Enhanced Gastric Antimicrobial Delivery. *Mol Pharmaceut.* 2014;11(5):1640-50. doi: 10.1021/mp5000339.
81. Clarke GM, Newton JM, Short MB. Comparative Gastrointestinal Transit of Pellet Systems of Varying Density. *Int J Pharmaceut.* 1995;114(1):1-11. doi: Doi 10.1016/0378-5173(94)00200-O.
82. Devereux JE, Newton JM, Short MB. The Influence of Density on the Gastrointestinal Transit of Pellets. *J Pharm Pharmacol.* 1990;42(7):500-1. doi: DOI 10.1111/j.2042-7158.1990.tb06604.x.
83. Kozlov PV, Burdygina GI. The Structure and Properties of Solid Gelatin and the Principles of Their Modification. *Polymer.* 1983;24(6):651-66. doi: Doi 10.1016/0032-3861(83)90001-0.
84. Hawley AR, Rowley G, Lough WJ, Chatham S. Physical and Chemical Characterization of Thermosoftened Bases for Molten Filled Hard Gelatin Capsule Formulations. *Drug Dev Ind Pharm.* 1992;18(16):1719-39. doi: Doi 10.3109/03639049209040898.
85. Bourret E, Ratsimbazafy V, Maury L, Brossard C. Rheological behaviour of saturated polyglycolysed glycerides. *J Pharm Pharmacol.* 1994;46(7):538-41.

86. Wong LP, Gilligan CA, Po ALW. Preparation and Characterization of Sustained-Release Ibuprofen-Cetostearyl Alcohol Spheres. *Int J Pharmaceut.* 1992;83(1-3):95-114.
87. Khan N, Craig DQM. Role of blooming in determining the storage stability of lipid-based dosage forms. *J Pharm Sci.* 2004;93(12):2962-71. doi: 10.1002/jps.20210.
88. Ofori-Kwakye K, Mfoafo KA, Kipo SL, Kuntworbe N, Boakye-Gyasi ME. Development and evaluation of natural gum-based extended release matrix tablets of two model drugs of different water solubilities by direct compression. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society.* 2016;24(1):82-91. doi: 10.1016/j.jsps.2015.03.005.
89. Uchimoto T, Iwao Y, Takahashi K, Tanaka S, Agata Y, Iwamura T, et al. A comparative study of glycerin fatty acid ester and magnesium stearate on the dissolution of acetaminophen tablets using the analysis of available surface area. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011;78(3):492-8. doi: 10.1016/j.ejpb.2011.01.014.
90. Kumar PM, Ghosh A. Development and evaluation of metronidazole loaded microsphere based gel for superficial surgical wound infections. *J Drug Deliv Sci Tec.* 2015;30:15-29. doi: 10.1016/j.jddst.2015.09.006.
91. Polli JE, Rekhi GS, Augsburger LL, Shah VP. Methods to compare dissolution profiles and a rationale for wide dissolution specifications for metoprolol tartrate tablets. *J Pharm Sci.* 1997;86(6):690-700. doi: Doi 10.1021/Js960473x.
92. Costa P, Manuel J, Lobo S. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur J Pharm Sci.* 2001;13(2):123-33. doi: Doi 10.1016/S0928-0987(01)00095-1.
93. Budai I. Intermetallic phase stabilized Al/Pb metallic emulsion. *Int J Mater Res.* 2014;105(12):1230-1. doi: 10.3139/146.111131.
94. Yin LF, Qin C, Chen KS, Zhu CL, Cao H, Zhou JP, et al. Gastro-floating tablets of cephalexin: Preparation and in vitro/in vivo evaluation. *Int J Pharmaceut.* 2013;452(1-2):241-8. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.05.011.
95. Kreye F, Siepmann F, Willart JF, Descamps M, Siepmann J. Drug release mechanisms of cast lipid implants. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011;78(3):394-400. doi: 10.1016/j.ejpb.2011.02.011.

96. Dios P, Szigeti K, Budan F, Pocsik M, Veres DS, Mathe D, et al. Influence of barium sulfate X-ray imaging contrast material on properties of floating drug delivery tablets. *Eur J Pharm Sci.* 2016;95:46-53. doi: 10.1016/j.ejps.2016.09.034.
97. Vasvari G, Csontos B, Sovany T, Regdon G, Jr., Benyei A, Varadi J, et al. Development and Characterisation of Modified Release Hard Gelatin Capsules, Based on In Situ Lipid Matrix Formation. *AAPS PharmSciTech.* 2018. doi: 10.1208/s12249-018-1146-5.
98. Lerk CF, Bolhuis GK, Deboer AH. Effect of Microcrystalline Cellulose on Liquid Penetration in and Disintegration of Directly Compressed Tablets. *J Pharm Sci.* 1979;68(2):205-11. doi: DOI 10.1002/jps.2600680222.
99. Kalantzi L, Reppas C, Dressman JB, Amidon GL, Junginger HE, Midha KK, et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: acetaminophen (paracetamol). *J Pharm Sci.* 2006;95(1):4-14. doi: 10.1002/jps.20477.
100. Ivanova BB. Monoclinic and orthorhombic polymorphs of paracetamol - solid state linear dichroic infrared spectral analysis. *J Mol Struct.* 2005;738(1-3):233-8. doi: 10.1016/j.molstruc.2004.12.036.
101. Wang IC, Lee MJ, Seo DY, Lee HE, Choi Y, Kim WS, et al. Polymorph Transformation in Paracetamol Monitored by In-line NIR Spectroscopy During a Cooling Crystallization Process. *Aaps Pharmscitech.* 2011;12(2):764-70. doi: 10.1208/s12249-011-9642-x.
102. Patil MP, Gaikwad NJ. Preparation and characterization of gliclazide-polyethylene glycol 4000 solid dispersions. *Acta Pharmaceut.* 2009;59(1):57-65.
103. Liu CS, Desai KG. Characteristics of rofecoxib-polyethylene glycol 4000 solid dispersions and tablets based on solid dispersions. *Pharm Dev Technol.* 2005;10(4):467-77. doi: 10.1080/10837450500299701.
104. Mei XH, Etzler FM, Wang Z. Use of texture analysis to study hydrophilic solvent effects on the mechanical properties of hard gelatin capsules. *Int J Pharmaceut.* 2006;324(2):128-35. doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.06.017.
105. Kontny MJ, Mulski CA. Gelatin Capsule Brittleness as a Function of Relative-Humidity at Room-Temperature. *Int J Pharmaceut.* 1989;54(1):79-85. doi: Doi 10.1016/0378-5173(89)90168-3.

106. Paradkar M, Gajra B, Patel B. Formulation development and evaluation of medicated chewing gum of anti-emetic drug. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2016;24(2):153-64. doi: 10.1016/j.jsps.2015.02.017.
107. Qi S, Marchaud D, Craig DQM. An Investigation into the Mechanism of Dissolution Rate Enhancement of Poorly Water-Soluble Drugs from Spray Chilled Gelucire 50/13 Microspheres. *J Pharm Sci*. 2010;99(1):262-74. doi: 10.1002/jps.21832.
108. Sutananta W, Craig DQM, Newton JM. An Investigation into the Effect of Preparation Conditions on the Structure and Mechanical-Properties of Pharmaceutical Glyceride Bases. *Int J Pharmaceut*. 1994;110(1):75-91. doi: Doi 10.1016/0378-5173(94)90377-8.
109. Sutananta W, Craig DQM, Newton JM. The Effects of Aging on the Thermal-Behavior and Mechanical-Properties of Pharmaceutical Glycerides. *Int J Pharmaceut*. 1994;111(1):51-62. doi: Doi 10.1016/0378-5173(94)90401-4.
110. Maniruzzaman M, Islam MT, Moradiya HG, Halsey SA, Slipper IJ, Chowdhry BZ, et al. Prediction of polymorphic transformations of paracetamol in solid dispersions. *J Pharm Sci*. 2014;103(6):1819-28. doi: 10.1002/jps.23992.
111. Boldyreva EV, Drebuschak VA, Paukov IE, Kovalevskaya YA, Drebuschak TN. DSC and adiabatic calorimetry study of the polymorphs of paracetamol - An old problem revisited. *J Therm Anal Calorim*. 2004;77(2):607-23. doi: Doi 10.1023/B:Jtan.0000038998.47606.27.
112. Rediguieri CF, Porta V, DS GN, Nunes TM, Junginger HE, Kopp S, et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: metronidazole. *J Pharm Sci*. 2011;100(5):1618-27. doi: 10.1002/jps.22409.
113. Cavallari C, Rodriguez L, Albertini B, Passerini N, Rosetti F, Fini A. Thermal and fractal analysis microparticles obtained by of diclofenac/Gelucire 50/13 ultrasound-assisted atomization. *J Pharm Sci*. 2005;94(5):1124-34. doi: Doi 10.1002/Jps.20337.
114. Sutananta W, Craig DQM, Newton JM. An Investigation into the Effects of Preparation Conditions and Storage on the Rate of Drug-Release from Pharmaceutical Glyceride Bases. *J Pharm Pharmacol*. 1995;47(5):355-9.

115. Maheshwari M, Ketkar AR, Chauhan B, Patil VB, Paradkar AR. Preparation and characterization of ibuprofen-cetyl alcohol beads by melt solidification technique: effect of variables. *Int J Pharm.* 2003;261(1-2):57-67.
116. Sutananta W, Craig DQM, Newton JM. An Evaluation of the Mechanisms of Drug-Release from Glyceride Bases. *J Pharm Pharmacol.* 1995;47(3):182-7.
117. O'Hara T, Dunne A, Butler J, Devane J. A review of methods used to compare dissolution profile data. *Pharm Sci Technol To.* 1998;1(5):214-23. doi: Doi 10.1016/S1461-5347(98)00053-4.
118. Schneider F, Hoppe M, Koziolk M, Weitschies W. Influence of Postprandial Intragastric Pressures on Drug Release from Gastroretentive Dosage Forms. *AAPS PharmSciTech.* 2018;19(7):2843-50. doi: 10.1208/s12249-018-1022-3.
119. Stegemann S. Hard gelatin capsules today - and tomorrow2002.
120. Sandercock D, Cramer M, Biton V, Cowles VE. A gastroretentive gabapentin formulation for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: efficacy and tolerability in a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;97(3):438-45. doi: 10.1016/j.diabres.2012.03.010.
121. Swarnakar NK, Venkatesan N, Betageri G. Critical In Vitro Characterization Methods of Lipid-Based Formulations for Oral Delivery: a Comprehensive Review. *AAPS PharmSciTech.* 2019;20(1). doi: ARTN 16  
10.1208/s12249-018-1239-1.
122. Ujhelyi Z, Fenyvesi F, Varadi J, Feher P, Kiss T, Veszeka S, et al. Evaluation of cytotoxicity of surfactants used in self-micro emulsifying drug delivery systems and their effects on paracellular transport in Caco-2 cell monolayer. *Eur J Pharm Sci.* 2012;47(3):564-73. doi: 10.1016/j.ejps.2012.07.005.
123. Dingemans J, Soubrouillard C, Paris J, Pisano P, Blin O. Pronounced effect of caprylocaproyl macrogolglycerides on nasal absorption of IS-159, a peptide serotonin 1B/1D-receptor agonist. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68(2):114-21. doi: DOI 10.1067/mcp.2000.108196.
124. Drenckhan W, Saint-Jalmes A. The science of foaming. *Adv Colloid Interfac.* 2015;222:228-59. doi: 10.1016/j.cis.2015.04.001.

125. Severino P, Pinho SC, Souto EB, Santana MH. Polymorphism, crystallinity and hydrophilic-lipophilic balance of stearic acid and stearic acid-capric/caprylic triglyceride matrices for production of stable nanoparticles. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2011;86(1):125-30. doi: 10.1016/j.colsurfb.2011.03.029.
126. Fameau AL, Ventureira J, Novales B, Douliez JP. Foaming and emulsifying properties of fatty acids neutralized by tetrabutylammonium hydroxide. *Colloid Surface A*. 2012;403:87-95. doi: 10.1016/j.colsurfa.2012.03.059.
127. Stearic Acid. In: Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editors. *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Edition*. USA: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association 2009. p. 697-9.
128. Allen KE, Dickinson E, Murray B. Acidified sodium caseinate emulsion foams containing liquid fat: A comparison with whipped cream. *Lwt-Food Sci Technol*. 2006;39(3):225-34. doi: 10.1016/j.lwt.2005.02.004.
129. Svagan AJ, Benjamins JW, Al-Ansari Z, Bar Shalom D, Mullertz A, Wagberg L, et al. Solid cellulose nanofiber based foams - Towards facile design of sustained drug delivery systems. *J Control Release*. 2016;244:74-82. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.11.009.
130. Cunha TA, Serpa RC, de Oliveira APM, Nasser LN, de Freitas LAP, Taveira SF, et al. Effect of Stearic Acid on Enalapril Stability and Dissolution from Multiparticulate Solid Dosage Forms. *AAPS PharmSciTech*. 2013;14(3):1150-7. doi: 10.1208/s12249-013-0006-6.

10.2. A jelölt saját közleményeinek a Kenézy Élettudományi Könyvtár által ellenőrzött jegyzéke:



**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400  
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/8/2020.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Vasvári Gábor  
Neptun kód: GMCPNV  
Doktori Iskola: Gyógyszerészeti Tudományok Doktori Iskola  
MTMT azonosító: 10058504

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

- Vasvári, G.**, Haimhoffer, Á., Horváth, L., Budai, I., Trencsényi, G., Béres, M., Dobó Nagy, C., Váradi, J., Bácskay, I., Ujhelyi, Z., Fehér, P., Sinka, D. Z., Vecsernyés, M., Fenyvesi, F.: Development and Characterisation of Gastroretentive Solid Dosage Form Based on Melt Foaming.  
*AAPS PharmSciTech.* 20 (7), 1-11, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1208/s12249-019-1500-2>  
IF: 2.608 (2018)
- Vasvári, G.**, Csontos, B., Sovány, T., Regdon, G. J., Bényei, A., Váradi, J., Bácskay, I., Ujhelyi, Z., Fehér, P., Sinka, D. Z., Nguyen, T. L. P., Vecsernyés, M., Fenyvesi, F.: Development and Characterisation of Modified Release Hard Gelatin Capsules, Based on In Situ Lipid Matrix Formation.  
*AAPS PharmSciTech.* 19 (7), 3165-3176, 2018.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1208/s12249-018-1146-5>  
IF: 2.608





**További közlemények**

3. Tóth, L., Kiss-Szikszai, A., **Vasvári, G.**, Fenyvesi, F., Vecsernyés, M., Mátyus, P., Antus, S., Mándi, A., Kurtán, T.: 1,2-Dihydrochromeno[2,3-c]pyrrol-3-one Derivatives: synthesis and HPLC-ECD Analysis.  
*Synlett.* 30, 1-4, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1612085>  
IF: 2.418 (2018)
4. Sinka, D. Z., Hagymási, A., Fehér, P., Ujhelyi, Z., Vecsernyés, M., Fenyvesi, F., Várad, J., **Vasvári, G.**, Jurca, T., Németh, S., Popa, D. E., Bácskay, I.: Critical Evaluation of Modified-Release Formulation Containing Silybum Marianum Extract for Oral Application.  
*Farmacia.* 67 (5), 806-819, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.31925/farmacis.2019.5.9>
5. Várad, J., Hermenean, A., Gesztelyi, R., Jeney, V., Balogh, E., Majoros, L., Malanga, M., Fenyvesi, É., Szente, L., Bácskay, I., Vecsernyés, M., Fehér, P., Ujhelyi, Z., **Vasvári, G.**, Árvai, I., Rusznyák, Á., Balta, C., Herman, H., Fenyvesi, F.: Pharmacokinetic Properties of Fluorescently Labelled Hydroxypropyl-Beta-Cyclodextrin.  
*Biomolecules.* 9 (10), 1-13, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biom9100509>  
IF: 4.694 (2018)
6. Hajdu, I., Angyal, J., Szikra, D. P., Kertész, I., Malanga, M., Fenyvesi, É., Szente, L., Vecsernyés, M., Bácskay, I., Várad, J., Fehér, P., Ujhelyi, Z., **Vasvári, G.**, Rusznyák, Á., Trencsényi, G., Fenyvesi, F.: Radiochemical synthesis and preclinical evaluation of <sup>68</sup>Ga-labeled NODAGA-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (<sup>68</sup>Ga-NODAGA-HPBCD).  
*Eur. J. Pharm. Sci.* 128, 202-208, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2018.12.001>  
IF: 3.532 (2018)
7. **Vasvári, G.**, Kalmár, J., Veres, P., Vecsernyés, M., Bácskay, I., Fehér, P., Ujhelyi, Z., Haimhoffer, Á., Rusznyák, Á., Fenyvesi, F., Várad, J.: Matrix systems for oral drug delivery: formulations and drug release.  
*Drug Discov. Today Technol.* 548, 1-10, 2018.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ddtec.2018.06.009>
8. Ujhelyi, Z., Vecsernyés, M., Fehér, P., Kósa, D., Arany, P., Nemes, D., Sinka, D. Z., **Vasvári, G.**, Fenyvesi, F., Várad, J., Bácskay, I.: Physico-chemical characterization of self-emulsifying drug delivery systems.  
*Drug Discovery Today: Technologies.* 27, 81-86, 2018.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ddtec.2018.06.005>





9. Nguyen, T. L. P., Fenyvesi, F., Gálné Remenyik, J., Homoki, J., Gogolák, P., Bácskay, I., Fehér, P., Ujhelyi, Z., **Vasvári, G.**, Vecsernyés, M., Váradi, J.: Protective Effect of Pure Sour Cherry Anthocyanin Extract on Cytokine-Induced Inflammatory Caco-2 Monolayers. *Nutrients*. 10 (7), 1-14, 2018.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/nu10070861>  
IF: 4.171
10. Bácskay, I., Nemes, D., Fenyvesi, F., Váradi, J., **Vasvári, G.**, Fehér, P., Vecsernyés, M., Ujhelyi, Z.: Role of Cytotoxicity Experiments in Pharmaceutical Development. In: Cytotoxicity / Tulay Askin Celik, Intech Open, London, 132-146, 2018.
11. Váradi, J., Harazin, A., Fenyvesi, F., Réti-Nagy, K., Gogolák, P., Vámosi, G., Bácskay, I., Fehér, P., Ujhelyi, Z., **Vasvári, G.**, Róka, E., Haines, D. D., Deli, M. A., Vecsernyés, M.: Alpha-Melanocyte Stimulating Hormone Protects Against Cytokine-Induced Barrier Damage in Caco-2 Intestinal Epithelial Monolayers. *PLoS One*. 12 (1), 1-14, 2017.  
IF: 2.766
12. Réti-Nagy, K., Malanga, M., Fenyvesi, É., Szente, L., Vámosi, G., Váradi, J., Bácskay, I., Fehér, P., Ujhelyi, Z., Róka, E., Vecsernyés, M., Balogh, G., **Vasvári, G.**, Fenyvesi, F.: Endocytosis of fluorescent cyclodextrins by intestinal Caco-2 cells and its role in paclitaxel drug delivery. *Int. J. Pharm.* 496, 509-517, 2015.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.10.049>  
IF: 3.994

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 26,791**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):  
5,216**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2020.01.08.



## 11. Ábrajegyzék:

- 1. ábra:** Három pontos hajlításhoz használt műszer és rögzítőelem.
- 2. ábra:** Saját tervezésű és építésű olvasztó, homogenizáló és habosító berendezés habverő típusú keverőelemmel.
- 3. ábra:** DS összetételek NIR spektrumai.
- 4. ábra:** DS, Gelucire 50/13, etil-cellulóz és a cetilsztearil-alkohol NIR spektrumai.
- 5. ábra:** DS összetételek DSC görbéi.
- 6. ábra:** ACP összetételek DSC görbéi.
- 7. ábra:** MNZ összetételek DSC görbéi.
- 8. ábra:** 2 évig tárolt DS1 minta HPLC kromatogramja.
- 9. ábra:** 2 évig tárolt DS2 minta HPLC kromatogramja.
- 10. ábra:** 2 évig tárolt DS3 minta HPLC kromatogramja.
- 11. ábra:** DS minták kioldódás görbéi.
- 12. ábra:** ACP minták kioldódás görbéi.
- 13. ábra:** MNZ minták kioldódás görbéi.
- 14. ábra:** 30 m/m% MNZ-t tartalmazó PEG 4000 olvadék viszkozitás-hőmérséklet görbéje.
- 15. ábra:** SEM felvételek.
- 16. ábra:** Rekonstruált mikroCT képfelvétel és habszerkezet modell.
- 17. ábra:** Az úszó szilárd habok kioldódás görbéi.
- 18. ábra:** Az úszó szilárd habok vízfelvétel görbéi.
- 19. ábra:** Az úszó szilárd habok eróziós görbéi.
- 20. ábra:** M7 összetétel állományelemzést követő reprezentatív fotói.
- 21. ábra:** Állományelemzés terhelés- idő görbéi.

## 12. Táblázatok jegyzéke:

- 1. táblázat:** Technológiai lehetőségek gasztroretentív összetételek előállítására.
- 2. táblázat:** *in situ* képzett lipid mátrixot tartalmazó kapszulák összetétele.
- 3. táblázat:** A habosított olvadékok összetételei.
- 4. táblázat:** Három pontos hajlítási teszteredmények.
- 5. táblázat:** A DS minták képlékenységi tesztheinek eredményei.
- 6. táblázat:** Tömegveszteség százalékos értékei 25°C és 100°C között.
- 7. táblázat:** Diklofenák nátriumot tartalmazó porkeverékek, valamint friss és tárolt lipid mátrixok termikus analízisének eredményei.
- 8. táblázat:** Paracetamolt tartalmazó porkeverékek, valamint friss és tárolt lipid mátrixok termikus analízisének eredményei.
- 9. táblázat:** Metronidazolt tartalmazó porkeverékek, valamint friss és tárolt lipid mátrixok termikus analízisének eredményei.
- 10. táblázat:** Kinetikai modell illesztések eredményei.
- 11. táblázat:** A lipid mátrixok kioldódási profiljainak különbözőségi ( $f_1$ ) és hasonlósági faktor ( $f_2$ ) értékei és a kioldódási hatékonyság értékek.
- 12. táblázat:** Az ömlesztett diszperziók habosítás előtti és utáni sűrűségei.
- 13. táblázat:** A különböző úszó összetételek kioldódási hatékonyságai és a kioldódási adatok összehasonlítása.
- 14. táblázat:** Kinetikai modell illesztések eredményei.

13. Tárgyszavak:

Lipid mátrix, Kemény kapszula, in situ képzett mátrix, gasztroretentív, szilárd diszperziók, szilárd hab, Gelucire 50/13, PEG 4000, Kioldódási kinetika

14. Key Words:

Lipid matrix, Hard capsule, in situ matrix formation, Gastric retention, Solid dispersion, Solid foam, Gelucire 50/13, PEG 4000 Dissolution kinetics

## 15. Köszönetnyilvánítás:

Hálával tartozom témavezetőmnek, Dr. Fenyvesi Ferencnek, amiért példaértékű hozzáállásával, szorgalmával és önzetlen segítségével vezetett a doktori tanulmányaim során. Témavezetése alatt bármikor számíthattam tanácsaira, ötleteire és szaktudására.

Ezúton is köszönöm Dr. Vecsernyés Miklós tanszékvezetőnek, hogy tanszékén a kutatásomat elkezdhettem és végezhetem. Hálás vagyok, hogy kutatómunkám kezdetétől fogva lehetőségeket biztosított arra, hogy társkarok kutatóival együttműködésben végezzek méréseket és kiértékeléseket, eredményeinkről pedig beszámolhattam.

Köszönöm Dr. Csontos Bence gyógyszerésznek a lelkes és szorgalmas segítségét az in situ létrehozott lipid mátrixokon végzett állományelemzésekben és a kioldódás vizsgálatokban, valamint precíz munkáját a mérések adatainak elemzésekor. Ezúton is köszönetet mondok Dr. Haimhoffer Ádám gyógyszerész PhD hallgatónak, hogy lelkesen, szorgalommal és precíz hozzáállással végezte a közös kísérleteket. Segítséget nyújtott a habosító eszköz tervezésében, építésében, valamint a habos formulációk létrehozásában. Ezek mellett köszönet illeti a kioldódás vizsgálatok és az állományelemzések elvégzésekor nyújtott munkájáért.

Szeretném megköszönni az értekezésem alapjául szolgáló közlemények társszerzőinek, hogy nyitottak voltak a közös munkára és azt legjobb szaktudásuk szerint végezték el, valamint, önzetlenül segítettek a kiértékelésben. Köszönöm Dr. Sovány Tamásnak a lehetőséget a NIR vizsgálatok elvégzéséhez, valamint szakmai munkáját az adatok értékeléséhez. Hálás vagyok Ifj. Dr. Regdon Gézának, amiért segítségemre volt a termoanalitikai vizsgálatok elvégzésekor valamint a gyűjtött adatok értékelésében. Dr. Bényei Attilának ezúton köszönöm a segítségét, hogy a PXRD mérések elvégzésében és kiértékelésükben rendelkezésünkre állt. Horváth Lászlónak is köszönetet mondok amiért lehetőséget és szakmai tudását is biztosította a viszkozitás mérések elvégzéséhez. Ezúton is köszönöm Dr. Budai Istvánnak, amiért lelkes és gyors szakmai segítségével hozzájárult a SEM felvételek elkészítéséhez és értékeléséhez. Szívből köszönöm Béresová Monika önzetlen segítségét amiért együttműködésével hozzájárult a mikroCT felvételek elkészítéséhez és kiértékeléséhez.

Köszönettel tartozok a Gyógyszertechnológiai Tanszék munkatársainak, Dr. Bácskay Ildikónak, Dr. Váradi Juditnak, Dr. Ujhelyi Zoltánnak, Dr. Fehér Pálmának, Dr. Réti-Nagy Katalinnak, Dr. Nemes Dánielnek, Dr. Arany Petrának, Dr. Sinka Dávidnak, Dr. Thi Le Phuong Nguyen-nek, Dr. Rusznyák Ágnesnek, Dr. Pető Ágotának, Dr. Kósa Dórának, Pardi Sándornénak, Horányiné Körei Máriának, Szilágyi Erikának, Bátoriné Pataki Brigittának, amiért munkájukkal és szakmai támogatásukkal hozzájárultak eredményeimhez. Köszönöm továbbá Nagyné Vaszily Máriának és Lakatos Szilviának fáradhatatlan munkájukat és barátságukat.

Köszönettel tartozok Dr. Sebestyén Dóra Ildikónak, aki őszintén, önzetlenül támogatott és biztatott.

Végül, de nem utolsó sorban, óriási hálával tartozok szeretett Családomnak, akik kitartóan támogatnak és segítenek egész életemben.

Függelék:

Az értékes alapjául szolgáló kísérletes munka elkészítését az EFOP-3.6.1-16-2016-00022 „Debrecen Venture Catapult Program”, a GINOP-2.3.2-15-2016-00043 számú „Szív- és érkutatási kiválóságközpont (IRONHEART)” valamint a GINOP-2.2.1-15-2017-00079 „Új Típusú Extrakciós Technológia Kidolgozása És Alkalmazása A Meggy Anthocyan Tartalmának Kinyerésével És Ezáltal Magas Hozzáadott Értékű Étrend Kiegészítő Fejlesztése” pályázatok támogatták. A közölt munka az EU és az Európai Szociális Alap által támogatott projektek keretén belül valósult meg. A munka elkészítésében segítséget nyújtott a BO/00290/16/5 számú Bolyai János Kutatási Ösztöndíj is.