

**Doktori (PhD) értekezés tézisei**

**Módosított hatóanyagleadású szilárd  
gyógyszerformák fejlesztése olvadékképzéssel**

Vasvári Gábor

Témavezető: Dr. Fenyvesi Ferenc



**DEBRECENI EGYETEM**  
Gyógyszerészeti Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2020

**< MÓDOSÍTOTT HATÓANYAGLEADÁSÚ SZILÁRD  
GYÓGYSZERFORMÁK FEJLESZTÉSE OLVADEKKÉPZÉSEL >**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében  
a gyógyszerészeti tudományágban

Írta: Vasvári Gábor, okleveles gyógyszerész

Készült a Debreceni Egyetem Gyógyszerészeti Tudományok doktori iskolája  
(farmakológia programja) keretében

Témavezető: Dr. Fenyvesi Ferenc

Az értekezés bírálói:

Dr. Ambrus Rita  
Dr. Herczeg Mihály

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Tósaki Árpád

Tagok: Prof. Dr. Révész Piroska  
Dr. Deák György

A nyilvánosságot online módon biztosítjuk. Amennyiben a vitán részt kíván venni, úgy jelezze a [vasvari.gabor@pharm.unideb.hu](mailto:vasvari.gabor@pharm.unideb.hu) e-mail címre a vitát megelőző munkanap (2020. július 2.) 17 óráig. A határidő lejártát követően technikai okok miatt már nincs lehetőség a védéshez kapcsolódni.

Az értekezés védésének (online formátumban) időpontja:

2020. július. 3. 11:00 óra.

## **Tartalom**

<b>Bevezetés és célkitűzés: .....</b>	<b>2</b>
<b>Anyagok és módszerek:.....</b>	<b>5</b>
<b>Eredmények:.....</b>	<b>13</b>
<b>Megbeszélés: .....</b>	<b>19</b>
<b>Összefoglalás:.....</b>	<b>23</b>
<b>Köszönetnyilvánítás: .....</b>	<b>24</b>

## 1. Bevezetés és célkitűzés:

Az orális formulációk a leggyakrabban és legszívesebben alkalmazottak gyógyszerleadó rendszerek között. A kiváló tolerálhatóságuk és az, hogy bevételük a szájon keresztül egyszerűen megvalósítható ideális jelölteké 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

A legelterjedtebb hatóanyag leadó rendszereket az ún. mátrix összetételek alkotják. A legkorábbi tudományos közlemény, amelynek a címében fellelhető a mátrix szó, 1958-ban került jelent meg. Ilyen rendszerekben a hatóanyag(ok) mellet, egy a gyógyszer(ek) felszabadulását szabályozó hordozó is található. A hordozóban a hatóanyag eloszlata vagy abba beágyazva található. A hatóanyag kiáramlása ebből a környezetből kell, hogy megtörténjen.

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. 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). Mátrix rendszerek kapszula formában is előállíthatók. A kapszulással kikerülhető a hatóanyagos porkeverék préselése, valamint azonnali izfedés is elérhető. A kemény kapszulákat hagyományosan szilárd töltettel (porkeverék, granulátum és pellet) látják el. A lágycapszulák alapvetően egy darabból álló lezárt tokból állnak, amelyben a töltet valamilyen folyékony vagy félszilárd, nem-vizes oldat, szuszpenzió. Ez az alapvető különbség a töltetek halmazállapota között azonban az utóbbi évtizedekben már nem teljesen jellemzi a két megjelenési formát (34).

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. A szilárd diszperziók alkalmazása a hatóanyag biohasznosíthatóságának növelése 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). Ezekon túl azonban lehetőség van további segédanyagokkal önmulgeáló rendszerek kialakítására is, amelyek a hatóanyagot az emésztőnedvekben mikro vagy nanoméretű cseppek formájában képesek diszpergálni (38, 39). Az ún. Lipid Alapú Gyógyszerleadó Rendszerek 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.

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. Ilyen hatóanyagoknál előnyös lehet, ha a gyomorból a hatóanyag kis adagokban és elnyújtott időtartam alatt kerül a vékonybélbe. Erre kiválóan alkalmasak az úgynevezett gasztroretentív összetételek.

Gyakorlati megvalósítás szempontjából találkozhatunk a hagyományos tabletták és kapszulák változatokkal is, de úszó multipartikuláris rendszerekkel is, valamint félszilárd, vagy *in situ* gél képző segédanyagok felhasználásával létrehozott gyógyszerformákkal is. A legegyszerűbben megvalósítható lehetőség az, ha a mukoadhezív polimer és a hatóanyagot mátrix tablettába préseljük. Ezekben esetekben leggyakrabban a mukoadhezív polimer felelős a kikapadásért és a hatóanyag elnyújtott felszabadulásáért is. A mukoadhezív rendszerek a mucin réteghez kapcsolódva a formulációk nem 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. 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 letőredezni, vagy lebomlani. Ezzel elkerülhető, hogy az üres hordozó a rendszeres adagolást követően felhalmozódjon a gyomorban.

Kísérleteink során célul tűztük ki, hogy egy új előállítási módszert tervezzünk, 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 keményzselatin kapszulatokokon.

A kísérletsorozat célja olyan nyújtott hatóanyag leadású összetételek előállítása és vizsgálata volt, amely az olvasztási lépésben gáz diszpergálásával habosított és alacsony sűrűségű mátrixrendszert 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

keményzelatin kapszulatokba is, melyben a habos diszperzió pillanatszerűen megdermed, megőrizve a habosodáskor csapdázott gázt, mely az alacsony sűrűséget biztosítja.

## **2. Anyagok és módszerek:**

### **2.1. 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® 50/13 (GC) amely a Gattefossé (Saint-Priest, Franciaország) nevű cég termékmintája volt, termékmintaként kaptuk meg a kísérletben felhasznált Ethocel™ 100 FP Premium nevű etil-cellulózt (EC) is a Colorcon® Limited Kft.-től (Budapest, Magyarország). A 0-s méretű kemény zselatin kapszulákat (Coni-Snap®) 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 Poletilén-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® is. Minden más ezen kísérletekhez és vizsgálatokhoz felhasznált anyag és reagens analitikai tisztaságú volt és a Sigma-Aldrich Kft.-től (Budapest, Magyarország) kerültek beszerzésre.

### **2.2. *In situ* létrehozott lipid mátrix rendszerek kísérleti módszerei:**

#### **2.2.1. Kapszula tokok vizsgálata:**

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 kapszulatokok kettő csoportba osztva vizsgáltam, fedett és fedetlen csoportban. A lefedett kapszulákat üvegedénybe tettem, melyet műanyagfedéllel zártam le. A fedetlen kapszulatokokat eldobható műanyag bemérőcsónakokba helyeztem. Ezután egy 63°C-ra előmelegített szárítószekrénybe (Mommert SFE 550, Mommert GmbH, Németország) tettem a kapszulákat 10, 20 és 30 percre (84). A kapszulák tömegét a vizsgálat előtt is 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.

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 245mm, amely súly egy esést irányító hengerben helyezkedik el. 150 db üres kapszulát vizsgáltam, melyet 3db egyenlő darabszámú csoportra bontottam. A fedetlen kapszulákat egy üveg főzőpohárba helyeztem, míg a fedetteket egy alufóliával lezárt üvegpohárba. Az üvegpohárba 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 lehűlése után végeztem. A második típusú törekenységvizsgálatban 20 darab üres és 20 db laktóz-monohidráttal töltött kapszulát melegítettem az előzőekben leírt protokoll (11 percig 63 °C) szerint. Lehűlés után mindkét csoportot ellenőriztem repedések és szivárgás jelei után kutatva. A vizsgálathoz 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 újraellenőriztem, hogy található-e rajtuk repedés, valamint felfedezhető-e porkifolyás vagy szivárgás nyomai.

#### 2.2.2. 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 (11mm-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 percra 63 °C-ra előmelegített szárítószekrénybe helyeztem. A képződött mátrixokat kihűlést követően óvatosan kiemelten a bliszter fészkeiből, majd 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.

#### 2.2.3. A nyújtott hatóanyag-leadású kapszulák előállításai:

6,5 grammnyi homogén keveréket állítottam elő a 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. Végeztül a kapszulákat hagytam szobahőmérsékletre hűlni.

#### 2.2.4. Az *in situ* képzett lipid mátrixok szilárdsági vizsgálata:

Azért, hogy kapszulákon belül létrehozott mátrixok törekenységét vizsgáljuk és mérjük 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 rögzítőlembbe 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 eltéréshez szükséges erő értékét grammban feljegyeztük. A lipid mátrix olvadékképzőire 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.

A diklofenák-nátriumsót tartalmazó mátrixokon úgynevezett képlékenységi tesztet is elvégeztünk, 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 grammban kifejezett ellenállást nem tapasztaltunk. A mérőprogram pedig rögzítette a deformáció (milliméter) mértékét.

#### 2.2.5. NIR mérések:

A mérésekhez ThermoScientific Antaris II típusú (ThermoFisher Scientific, USA) FT-NIR spektrométert használtunk. A minták spektroszkópiai vizsgálatát belső háttérrel integrálógómb feltétellel végeztük el. A felbontás 4cm<sup>-1</sup> 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) értékeltük.

#### 2.2.6. Termoanalitikai mérések:

Differenciális pásztázó kalorimetriai (Differential scanning calorimetry, DSC) méréseket DSC 821e típusú műszerrel (Mettler-Toledo GmbH, Svájc) végeztük el. A méréseket 25 °C-on kezdtük, majd a 10°C/min sebességgel 500°C-ig melegítettük a mintákat. A méréseket Ar atmoszféra alatt végeztük (tisztaság: 99.999%, 70 cm<sup>3</sup> min<sup>-1</sup> áramlási sebesség). 5±1 mg mennyiségű mintát mértünk 40 µl-es térfogatú alumínium edényekbe, majd a kalorimétrás görbét STARE szoftver segítségével 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 N<sub>2</sub> atmoszféra alatt (tisztaság: 99.999%, 70 cm<sup>3</sup> min<sup>-1</sup> áramlási sebesség) végeztük. A TG méréseket 25 °C-on kezdtük, majd a 10 °C/min sebességgel 500 °C-ig melegítettük a mintákat. 10±1 mg mennyiségű mintát mértünk 100 µl-es térfogatú alumínium edényekbe, majd a kalorimétrás és tömegváltozás görbét STARE szoftver segítségével rögzítettük.

#### 2.2.7. 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 labdacssokká formáltuk, majd egy Mylar hurkon rögzítettük azokat. A mintákat 25 °C-on egy Bruker D8 Venture típusú műszerrel (Photon 200 CMOS detektor többrétegű tükrös monokromátorral szerelve, CuK $\alpha$  INCOATEC I $\mu$ S

mikro-fókuszos sugárforrással,  $\lambda=1.54178 \text{ \AA}$ ) mérte. A 360 °-os méréseket optimalizált 120 mm-es detektor távolsággal végeztünk 1 perces gyűjtési idő mellett. A nyers adatokat Bruker APEX3 program (v2017.3 \*Bruker AXS Inc.) felhasználásával integráltuk.

#### 2.2.8. 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. 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 150mm, 5,0  $\mu\text{m}$ , end-capped) kolonnát használtunk (Agilent, Santa Clara, CA, USA). Az injektálási térfogat 20  $\mu\text{l}$ , 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 metanolos oldatokat injektáltuk.

#### 2.2.9. In vitro kioldódás vizsgálat:

Forgókosaras kioldódási módszert használtam, ERWEKA DT800 kioldódás vizsgáló készülékkel az érvényes Európai Gyógyszerkönyv (Ph. Eur. 9) előírásai szerint. A forgási sebesség 100 fordulat/perc, a kioldóközeg pedig 900ml Ph. Eur. 9 előírásai szerint készített, de pankréasz por nélküli mesterséges bélnedv (pH: 6,8), a hőmérséklet  $37 \pm 0,5 \text{ °C}$  volt. Szabályos időközönként 4 ml-nyi kezeget kivettem az edényekből melyet megegyező térfogatú friss oldattal pótoltam. A mintákat 0,45 mikronos PTFE membránszűrővel szűrtem, majd a mintákat tiszteresükre 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.

#### 2.2.10. Kinetikai és matematikai analízis:

A kioldódási profilok összehasonlíthatóságának és a köztük lévő hasonlóság és különbség értékének meghatározása érdekében model-független analízist végeztem. Különbözőségi,  $f_1$  faktor és hasonlósági  $f_2$  faktor számolásával hasonlítottam össze (91) az *in situ* lipid mátrixok friss és 1 hónapig tárolt hatóanyag leadását. A kioldódási hatékonyság (dissolution efficacy, DE) szintén kiszámításra került mind a friss és mind az 1 hónapig eltárolt minták esetében. A hatóanyag felszabadulásának kinetikai modellezéséhez a kioldódási adatokat nulladrendű, elsőrendű és Korsmeyer-Peppas modellekhez SigmaPlot szoftverrel (Systat Software Inc., USA) illesztettük.

### 2.3. Gáz diszpergalással habosított olvadékok módszerei:

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

Az olvadékképzők olvasztására, a hatóanyag, MNZ porának diszpergalására, 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 10mm 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 négyzárú 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.

#### 2.3.2. 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.

#### 2.3.3. Az olvadékok habosítása:

A különböző összetételek 40 grammját a következő módszerrel habosítottuk. A PEG 4000, a Labrasol® 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. Ezután 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 habos olvadékot az alsó kifolyónyíláson keresztül fém öntőformába ( $V = 1,027 \text{ ml}$ ) engedték ahol a kihűlést követően megszilárdult.

2.3.4. Pásztázó elektronmikroszkópos képképzés és átlagos cellaátmérő meghatározása:

Hitachi TM3030 Plus asztali elektronmikroszkópot használtunk a felvételek elkészítéséhez és a szilárd habok jellemzéséhez a mintákat kettőtörésük után, a törési felszínükkel felfelé rögzítettük a mintatartóba, majd aranyréteggel történő bevonás nélkül felvételeket készítettünk azokról (94). 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.

2.3.5. MikroCT mérések

A megszilárdult olvadékok és szilárd habok belső mikrostruktúráinak feltérképezése céljából mikrokomputer tomográfias képképzési 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 képképzésre. 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  $\mu\text{A}$ . A szkennelést követően SkyScan NRecon (verziószám: Version: 2.0.4.2) szoftvercsomaggal illesztettük össze a keresztmetszeti képeket. A kimeneti formátumok DICOM és BPM voltak.

2.3.6. 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. 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  $\mu\text{m}$ -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. .

### 2.3.7. 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, majd a kioldódó edénybe 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. A mintákat ezután 45 °C-on 48 óráig szárítottam (Mettler SFE 550, Mettler GmbH, Németország) tömegállandóságig, majd a maradványok száraz tömegét megmértem. Minden időpont esetében összetételenként 3 párhuzamos mintával dolgoztam. A mérési adatok alapján kiszámoltam a vízfelvétel%-ot és a visszamaradt mátrixok mennyiségét is.

### 2.3.8. Kinetikai és matematikai analízis:

Az M4-M7 összetételek kioldódás profiljainak modell-független és modell függő analízisét az 2.2.10 pontban leírtak szerint végeztem el, annyi különbséggel, hogy itt csak a friss mintákat elemeztem és hasonlítottam össze.

### 2.3.9. A szilárd habok állományelemzése:

A szilárd habok mechanikai szilárdságának vizsgálatához állományelemzést végeztünk. A száraz mintákat 25 °C-on vizsgáltuk. Ennek érdekében, hogy a habosított és úszó minták kioldóközegbeli mechanikai szilárdságának változását vizsgáljuk, a mintákat a Mátrix erózió és vízfelvétel meghatározása alfejezetben leírtak szerint kioldóedénybe tettük, majd a 900ml sósavas vizes közeghez 20 csepp 5 m/m%-os Sicovit® Tartrazine (BASF, Ludwigshafen, Németország) sárga színű festékkoldatot adtunk, hogy nyomon követhetővé tegyük a nedvesedési frontot a mátrixokon belül. A mintákat 1, 3, 5, 7 és 10 óra múlva kivettük a kioldóedényekből, majd leitatuk 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 ellenállásértékgig. A célnyomás értékén a berendezés 5 másodpercig összenyomva tartotta a mintákat, majd ezután a próbatest felemelkedve visszatért a kiindulási helyzetébe.

#### 2.3.10. 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.

### 3.           **Eredmények:**

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

##### 3.1.1.     A melegítési körülmények hatásai az üres kapszulatokra:

A kiindulási kontroll üres kapszulák nedvességtartalma 14,1% volt, mely teljesen megfelel a gyártó által ajánlott tárolási körülményhez kapcsolódó optimális víztartalomnak. 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. A Tube-teszt eredményeként 16 db fedetlen kapszula tört el, a 4db 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 törtött kapszulákat.

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

A Vivapur 200 és 12 esetén a képződött mátrixok olyannyira törekenyek voltak, hogy kiemelésük a PVC/PvdC bliszterekből egy darabban nem volt lehetséges. Vivapur 101 and 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. A további fejlesztési kísérletekben Ethocel 100 FP Premium etil-cellulózt használtunk fel, mint adszorbens segédanyag.

##### 3.1.3.     A lipid mátrixok szilárdsági vizsgálatainak eredményei:

Mindegyik összetétel 571,3 grammnál nagyobb átlagos hajlítási ellenállással rendelkezik. 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. A MNZ összetételek esetén a tárolási idő alatt szignifikáns változást nem észleltünk. A DS összetételek az előzőktől eltérően viselkedtek. Részletesebben a DS1 összetétel 1 hónappi tárolását követően szignifikáns lágyulást észleltük a kiindulási értékhez hasonlítva,  $p= 0,023$ . Az 1 hónappi 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 tesztekét éppen ezért végeztük a DS mátrixokon, hogy részletesebben is felderítsük a tárolás alatt végbemenő mechanikai változást. Meglepődve tapasztaltuk, hogy ezen mérések során a DS1 minták lágyulását vagy képlékenységük 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  $p= 0,0052$ ).

### 3.1.4. NIR mérések eredményei:

DS összetételek mért spektrumaiban lévő csúcsok 4328 1/cm-nél a GC, az EC, és a CSA karakterisztikus csúcsainak átlapolódásából alakultak 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. 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 A 4798, 4842, 4856 és 4894 1/cm-nél található csúcsnegyvesben a friss olvadékminták esetében az első csúcs relatív intenzitása megnőtt az utolsó 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 található intenzitásarány.

A ACP minták esetében a spektrum elején hasonló jelenségek figyelhetők meg, mint a DS-os minták esetében. 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 mely a csúcs kiszélesedésével és a relatív intenzitásának a környező csúcsokhoz képest történő csökkenésével jellemezhető.

A MNZ minták esetében szintén megfigyelhető a karakterisztikus csúcsok (GC, EC és CSA) átlapolódása, de a 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 kölcsönhatás.

### 3.1.5. Termoanalitikai mérések:

A termogravimetriai mérések során bizonyítottuk, hogy az alkalmazott hatóanyagok és segédanyagok hőstabilak az mátrixok előállításakor alkalmazott hőmérsékleten, kémiai bomlás jelei nem mutatkoztak 100 °C alatt. A mátrixokban feloldódott hatóanyag 233,65, 228,41 és 233,43 °C-on bomlott el a friss DS1, DS2 és DS3 minták esetében, majd ugyan ez a jelenség a tárolt változatokban is lejátszódott. Ezen hőmérsékleti értékeket a tiszta hatóanyag bomlási hőmérsékletéhez (290,68 °C) viszonyítva ez egy szignifikáns változás. A hatóanyagok termogravimetriai görbéit értékelve nagyon valószínű, hogy a diklofenák nátrium megolvadást követően azonnal elbomlik. A GC és a CSA termogramjain széles endoterm csúcs látható 52,27 és 56,27

°C-nál, amely az összetevők megolvadását jelzi. A DS olvasztott összetételekben a lipidek olvadási csúcsai a tárolás ideje alatt 40 °C alá tolódtok. Az olvadási entalpia értéke 47,26 J/g-tól 14,61 J/g-ra csökkent az olvasztott DS1 minta esetében. A DS2 és DS3 esetén hasonló csökkenést nem tapasztaltunk. A diklofenák nátrium olvadási tartományja szintén alacsonyabb értékek felé tolódtok el, 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. A hatóanyag olvadáspontja szintén csökkent, azonban 5 és 10% CSA tartalomú minták esetén a megolvadás hőmérséklete egyre közelebb került a tiszta hatóanyagéhoz.

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

#### 3.1.6. 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° 2 $\theta$  szögeknél jelentkeztek. A DS1 olvasztott friss minta esetében ezen hatóanyagra jellemző karakterisztikus csúcsok teljesen hiányoztak. A tiszta paracetamol vizsgálatok 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 mint vizsgálatok ezen csúcsok mellett a GC-ra jellemző csúcsokat is láttuk, 19,2° és 23,5° 2 $\theta$  szögeknél. Friss MNZ1 minta szintén összevetésre került a tiszta MNZ-lal és a GC-ral is, igazoltuk, hogy a paracetamolhoz hasonlóan a metronidazol is kristályos formában van jelen a mátrixba ágyazva.

#### 3.1.7. Diklofenák nátrium bomlástermékek HPLC analízise:

A diklofenák nátrium degradációs termék elválasztása a 2 éves DS lipid mátrixok esetén 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 bomlástermékekre vonatkozóan a legnagyobb AUC értéket a 2 éves DS1 minta esetében mértük. A bomlástermék és a DS AUC aránya ez esetben is kevesebb volt, mint 0,5%.

#### 3.1.8. In vitro kioldódás vizsgálat:

A mérési adatok alapján kijelenthető, hogy a GC önmagában is elnyújtotta a hatóanyag kioldódását. 81,99%-nyi hatóanyag oldódott ki 500 perc múlva. DS2 és DS3 minta esetén, amely 5% és 10%-nyi CSA-t tartalmaz, a hatóanyag felszabadulása még elnyújtottabbá vált, 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%.

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.

MNZ1 friss mintából a hatóanyag 81,39%-a oldódott ki 500 perc alatt, 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.

#### 3.1.9. Kinetikai és matematikai analízis:

DS, ACP és MNZ minták esetében is az elsőrendű kinetikai modellt találtuk a legjobbnak arra, hogy leírjuk a hatóanyag felszabadulás mechanizmusát a friss és a tárolt mintákból is,  $R^2 > 0,99$ . A friss és tárolt DS3 összetétel görbéinek összehasonlításakor a különbözőségi faktor értékét 10,88-nak, míg a hasonlósági faktor értékét 54,84-nek találtuk. ACP minták esetében a modell független számítások alapján a kioldódási profilok 1 hónap tárolási idő után is hasonlóak voltak. MNZ profilok összehasonlításakor a tárolási idő alatt a legnagyobb változást az MN2 összetétel esetében tapasztaltuk, ahol is a  $f_1$  értéke 10,43, míg a  $f_2$  faktor értéke 57,76-nak adódott. MNZ3 esetében a tárolási idő alatt magas fokú hasonlóságot sikerült megőriznie a mátrixnak,  $f_2=89,21$ .

### 3.2. Gáz diszpergálással habosított gyomornedvben úszó olvadékok:

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

53°C volt az a hőmérsékleti érték, amelyen a folyékony diszperzió a legnagyobb viszkozitási értékét mértük, nevezetesen 0,994 Pa\*s. 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.

#### 3.2.2. Az olvadékok sűrűségcsökkenései:

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. 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.

3.2.3. Pásztázó elektronmikroszkópos képalkotás és átlagos cellaátmérő meghatározása:

A felvételeken jól látszódnak a mechanikusan olvadékba kevert levegőbuborékok, valamint a mátrixban random eloszlásban lévő feloldatlan MNZ kristályok is. Az üregek alakja jellemzően gömb vagy deformált gömb vagy szferoid. Előfordulhatnak néhány buborék 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 egyenlőtlenégeket a dermedt állapotban rögzült, de egykor folyékony olvadék okozhatja. A megszilárdult olvadék egybefüggő fázist alkot, amelyben a hatóanyag szemcséi és a diszpergált gáz által létrehozott üregek véletlenszerűen vannak eloszlva. Az üregek átlagos átmérői M4; M5; M6 és M7 esetében  $254\pm 83$ ,  $193\pm 63$ ;  $231\pm 113$  és  $67\pm 25$  mikrométernek határoztuk meg.

3.2.4. MikroCT mérések:

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.

3.2.5. 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 azzal, hogy a kioldóközeg tetején tutajszerű mátrixmaradékok úsztak és ebben az esetben sem, fordult elő, hogy a mátrix darabkái letörve a kioldódé nyílásában hosszabb-rövidebb ideig felgyűltek volna. az M4 mintából a 3. óráig 91,07%-nyi hatóanyag oldódott ki. Megfigyeltük a vizsgálat során, hogy 1 órát követően a vízfelvétel tovább növekedett, majd a 3. órában 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 kioldóközezből. A 3. órában az M4 minta szárazanyag tartalmából mindösszesen csupán átlagosan 6,65% maradt vissza a kiindulási tömegből. Az M5 mintáiból 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. Az M6 összetétel

kioldódásakor 83,27%-nyi hatóanyag szabadult fel 5 óra után, az M7 esetében pedig 85,79% oldódott ki 10 óra után. Ezen összetétel volt a legkevésbé hajlamos a víz megkötésére és a 10 órás vizsgálat eltelte után is 26,92% maradt vissza átlagosan.

### 3.2.6. Kinetikai és matematikai analízis:

A modell-független adatelemzés alapján kijelenthető, hogy csak az M5 és M6 kioldódási profiljai egymáshoz viszonyítva hasonlóak ( $f_1 = 4,92$  és  $f_2 = 67,87$ ). 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%. A modellillesztés determinációs együtthatóinak értékei alapján kijelenthető, hogy a nullarendű modell alapján történő hatóanyag felszabadulás nem illik egyik összetételünkre sem. A MNZ kioldódását legjobban ezen eredmények alapján a Korsmeyer-Peppas modell írja le  $R^2 > 0,99$ .

### 3.2.7. A szilárd habok állományelemzése:

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 többtől. M4 esetében egy lágyabb és képlékenyebb szerkezetet találtunk. M4 gyors dezintegrációja miatt, csak 1 órás kioldódás után tudtunk elemzést végezni. A mintákban kisméretű száraz, ellenálló és nem nedvesedett magot érzékelünk, mely 45N erő hatására összeroppan. Az M5, M6 és M7 minták szintén tartalmaztak száraz, szilárd magot belül, de a mechanikai ellenállásuk az M4-hez viszonyítva jelentősen különbözött, ezekben 45N erőnek ellenálló száraz magot találtunk. M7 esetében ez a külső és átmedvesedett réteg rendre le is vált a belső száraz szilárd részről. 3 óráig kioldóközegben tartva a mintákat az M5, M6 és az M7 minden mintáját képes volt a próbatest 45N erővel összenyomni. Megállapítottuk, hogy M5, M6 és M7 minta ilyen sorrendben növekvő keményebb habos szerkezettel bír. 5 órát eltöltve a kioldóközegben az M7 tartalmazott egyedül száraz és szilárd, de 45 N terhelésre letörhető magot. 7 óra múlva a közel teljes átmedvesedés és a megindult jelentőse erózió miatt, a terhelés-idő átlaggörbéi hasonlóak voltak M5, M6 és M7 minták esetében.

## 4. Megbeszélés:

### 4.1. *In situ* lipid mátrixok vizsgálati eredményeinek megbeszélése:

Kísérleteink újdonsága az is volt, hogy a rövid ideig tartó melegítés hatását vizsgáltuk a kapszulákon. Meglepően észleltük, 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. Ezen túlmenően 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. 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 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 utókeeményedését 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 eltérési 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 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.

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 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. MNZ esetében a hatóanyag döntő része kristályos maradt.

A NIR mérések eredményeinek 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 a ebben a molekuláris

kölcsönhatásban a hatóanyagok közül diklofenák is részt vesz, míg a paracetamol és a metronidazol nem.

A PXRD méréseknél a DS1 összetételek esetében csak a GC-re jellemző karakterisztikus csúcsok voltak detektálhatóak. A kristályos hatóanyag hiánya miatt kijelenthető, hogy az olvadákképzés során diklofenák szilárd oldatot állítottunk elő. A ACP1 minták röntgendiffrakciós mérése során nem észleltünk kristályszerkezeti átalakulást az olvasztott mátrixban. Ezen tapasztalatok alapján kijelenthetjük, hogy az I kristálymódosulatú (monoklin) hatóanyagot használtuk a kísérleteinkben, amely feloldatlan állapotában is megmaradt ebben a módosulati formában. A metronidazol, mint bázis esetében polimorf módosulatokról ezidáig nem számoltak be. PXRD vizsgálat megerősítette, hogy az MNZ kristályos állapotban maradt az olvadt mátrixban.

A DS összetételek HPLC analízise a hatóanyag elhanyagolható mértékű kémiai bomlását bizonyította a vizsgálatok eredményei megfelelnek a Ph. Hg. VIII. diklofenák nátriumra vonatkozó előírásának, így a képződött kismennyiségű bomlástermék/szennyezőt pedig nem vizsgáltuk.

A kioldódási profilokkal is alátámaszthatjuk, hogy a GC önmagában képes volt elnyújtott hatóanyagleadást biztosítani a mátrixokból. Korábbi publikációkban már bizonyították, hogy a diklofenák-Gelucire 50/13 szilárd diszperziókból a hatóanyag kioldódása gyorsabb a porkeverékhez viszonyítva. 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. 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. 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 elsődrendű kinetikai modell írja le. Az elsődrendű modell szerint a hatóanyag felszabadulásának fő mechanizmusa a diffúzió. A modell alkalmas vízdékony hatóanyagok, történő kioldódásának a leírására, például mátrixtablettákból. Szeretném azonban hangsúlyozni, hogy a hatóanyag felszabadulása Gelucire 50/13 mátrixokból megtörténhet duzzadás és mátrix erózió eredményeképpen is. Ahogyan ez 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 ezidáig olyan kísérletsorozat még nem került közlésre, amelyben megvizsgálták, hogy ezek a változások hogyan csökkenthetők vagy gátolhatók meg valamely segédanyaggal.

#### **4.2. Gáz diszpergálással habosított szilárd habok vizsgálatainak megbeszélése:**

A vizsgálatink során habosított diszperziókat egy rozsdamentes acélöntőformába öntöttük, hogy a habosított összetételek főbb gyógyszerészeti és fizikai kémiai tulajdonságait feltérképezzük. A fő mátrixalkotóink 70 °C alatti hőmérsékleten már teljesen megolvadnak és ez a kapszulázhatóság szempontjából kulcsfontosságú. Ez a hőmérsékleti érték az a maximális hőmérséklet, amely még lehetővé teszi a zselatin tokba történő töltést. Ezek mellett, technológiai szempontból is előnyös tulajdonságú segédanyagokról beszélünk, hiszen az olvadási tartományuk miatt félszilárd állapotban is termosztálhatóak, amely állapotukban a magas viszkozitás értékek miatt a mechanikai úton végzett gáz diszpergálás során a habosítás, a gáz csapdázása miatt, hatékonyabb. A optimális hőmérséklet, melyen a habosítást és az azt követő ömlesztést el lehet végezni 53 °C-nak adódott a PEG 4000 és SA alapú mátrixaink esetén.

A kísérleteinkkel bemutattuk, hogy négy különböző, de azonnali úszásra képes összetételt sikerült előállítani a szakaszos működésű berendezésünkkel úgy, hogy a habosított olvadékokat fémöntőformába ömlesztettük. 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 g/ml 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. A SA HLB értéke 15. Orális és inert mátrix rendszerekben számtalanszor alkalmazott és a hatóanyag felszabadulást retardizáló segédanyag azonban alkalmazható o/v emulziók habosítására is. A SA 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.

Amikor Labrasol és SA együtt van jelen a diszperzióban, a buborékméret növekedését figyeltük meg. Másrésztől, 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. Az M7 összetételről készített mikroCT felvételek alapján igazoltuk, hogy a habszerkezet összetett és spongyform szerkezetként írható le. Mindazonáltal a megszilárdult habban kemény, vastag és buborékoktól mentes külső réteg vagy köpeny. A teljes mátrixra igaz az, hogy a légbuborékok random eloszlásban találhatóak a megszilárdult olvadékban.

A hatóanyag felszabadulási mechanizmusának tanulmányozásakor az kaptuk eredményül, hogy a Labrasol, feltehetőleg a kiváló micellaképző tulajdonsága miatt növelte a habok erózióját és a kioldódási sebességet is. A vízfelvételi kísérletre utalva kijelenthető, hogy a PEG-et tartalmazó mátrix vizet köz 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 rövid távon nyílnak egymásba. Ez olyan szempontból 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 modell-függő analízis alapján fény derült arra, hogy a kioldódási adatokhoz legjobban a Korsmeyer-Peppas modell illeszhető a legjobban. 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. 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.

Az állományelemzőkor tapasztalt szerkezeti gyengülés eltérő sebességére szintén magyarázatul szolgálhat az előző megállapítás. A PEG és SA láncok lágyítása, továbbá a megnövekedett mértékű vízbeáramlás az M4 esetében 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 olvadékat 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.

## 5. Összefoglalás:

Az *in situ* lipid mátrix előállítását célzó kísérletsorozatunk során azt bizonyítottuk, hogy a kapszulatok zárás követően is lehetséges monolit mátrix előállítása. Kísérleti úton 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 kapszulatok vizsgálatok 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.

A második technológiai eljárás közvetlenül alkalmas arra, hogy alacsony sűrűségű és azonnali felúszással bíró szilárd gyógyszerformát állítson elő úgynevezett ömlesztéses technológiával. Ezen módszerrel már légköri nyomáson is képesek vagyunk olvadék diszperziókat mechanikus gázkeveréssel habosítani. A bemutatott összetételekben az olvadékban fel nem oldott hatóanyag nem befolyásolja a gyógyszerforma úszóképességét 30m/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.

## 6. 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 beszámolhassak.

Köszönöm Dr. Csontos Bence gyógyszerésznek és Dr. Haimhoffer Ádám gyógyszerész PhD hallgatónak, hogy lelkesen, szorgalommal és precíz hozzáállással végezték el azokat a közös kísérleteket, melyeket később publikálhattunk is.

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.

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. Nguyen Thi Le Phuong-nak, 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 Vaszi Mária és Lakatos Szilviának fáradszóró támogatásukat.

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

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

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 érkatatósi kiválóságközpont (IRONHEART)” valamint a GINOP-2.2.1-15-2017-00079 „Új Típusú Extrakciós Technológia Kifejlesztése 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.

## A jelöltnek az értekezés témájában született publikációinak a Kenézy Könyvtár által hitelesített listája:



**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

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

1. **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)
2. **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., Váradi, 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/farmacia.2019.5.9>
5. Váradi, 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., Váradi, J., Fehér, P., Ujhelyi, Z., **Vasvári, G.**, Rusznyák, Á., Trencsényi, G., Fenyvesi, F.: Radiochemical synthesis and preclinical evaluation of 68Ga-labeled NODAGA-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (68Ga-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., Váradi, 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., Váradi, 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., Gáiné 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.

