MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

FILMKÉPZŐ ANYAGOK ALKALMAZÁSA A MODERN GYÓGYSZERFEJLESZTÉSBEN: FILMBEVONÁS, BEVONT TABLETTÁK LÉZERES JELÖLÉSE, SZABAD FILMEK, BIOADHEZÍV BUKKÁLIS FILMEK

ifj. Dr. Regdon Géza

Készült a
Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézetében

2026. Szeged

I. BEVEZETÉS

A gyógyszerfejlesztési munka során a gyógyszertechnológus feladata a hatóanyagból és a rendelkezésre álló segédanyagokból az optimális hatékonyságú, stabil gyógyszerforma előállítása.

A modern gyógyszertechnológia céljainak megvalósításához továbbra is jelentősen járulnak hozzá a megfelelően megválasztott segédanyagok, azok közül is különösen fontos szerepük van a különböző típusú polimereknek. A módosított hatóanyagleadású készítmények térnyerésével a filmképző polimerek jelentősége ugrásszerűen megnőtt, számtalan új gyógyszerforma alakult és alakul ki.

A jelenség „győztesei" között megtaláljuk az úgynevezett multipartikuláris rendszereket, a hatóanyagleadás programozásához alkalmazott több réteggel bevont készítményeket, a szájnyálkahártyán alkalmazható bioadhezív gyógyszeres filmeket, de akár azokat az ozmotikus rendszereket is, melyek programozott hatóanyagleadása a filmbevonaton lézerrel létrehozott nyíláson keresztül történik.

II. CÉLKITŰZÉS

Vizsgálataink fókuszába a filmképződés és a filmbevonatok, szabad filmek tulajdonságainak vizsgálata került. Ennek megfelelően az értekezésem **egyik** központi célkitűzése a **szilárd gyógyszerformák modern filmbevonási technológiáinak és polimer alapú rendszereinek komplex, multidiszciplináris optimalizálása**, a molekuláris szintű anyagszerkezeti jellemzők és a makroszkópos gyógyszertechnológiai tulajdonságok közötti ok-okozati összefüggések feltárásán keresztül.

Polimer alapú **szabad filmek preformulációs jellemzése** keretében különböző típusú cellulóz-éter polimerek (Metilcellulóz, HPC, HPMC, Etil-cellulóz) felhasználásával készült szabad filmek előállítása és fizikai-kémiai jellemzőinek meghatározása volt a célunk, kiegészülve annak vizsgálatával, hogy a lágyítószerek (PEG 400, PEG 2000, glicerin) minősége és koncentrációja a kialakuló filmszerkezet folytonosságát és integritását hogyan befolyásolja.

A filmszerkezet és a molekuláris mobilitás összefüggéseinek feltárása érdekében alkalmazni kívántuk a **pozitron annihilációs élettartam spektroszkópiát (PALS),** mely a polimer láncok közötti szabad térfogatú lyukméretek meghatározása révén segít jobban megérteni az olyan jelenségeket, mint a szerkezetváltozás, a fázisszétválás, vagy a filmek „öregedése" különböző tárolási körülmények között (hőmérséklet, relatív páratartalom).

A lágyító beépülési kinetikájának és mechanizmusának meghatározásához **FT-IR spektroszkópia**, a termoanalitikai stabilitás ellenőrzéséhez pedig **DSC, TG** és **TG-MS** mérési technikák alkalmazására került sor.

Többrétegű multipartikuláris gyógyszerhordozó rendszer fejlesztése és optimalizálása céljából Diltiazem-HCl hatóanyag inert magra való felvitele, majd bélnedvben oldódó (**Acryl-EZE**) bevonattal ellátott pelletek fluidizációs technológiával történő előállítása történt. A kialakuló filmvastagságnak meghatározása céljából roncsolásmentes analitikai módszer adaptálását (Raman-spektroszkópia) tűztük ki célul.

Az értekezésem **másik** központi célkitűzése az volt, hogy tabletták felületére egy **új, hatékony, egyedi lézeres jelölési módot (QR-kód) dolgozzunk ki** filmbevonatú tablettákra

vonatkozóan, melynek célja részben **a készítmény azonosíthatóságának biztosítása**, részben pedig a **gyógyszerhamisítás elleni védelem** volt.

Ezzel az egyik legfontosabb törekvésünk a **digitális gyógyszer-azonosítás technológiai alapjainak lefektetése** volt. Célunk volt a különböző lézerforrások (UV excimer és femtoszekundumos lézerek) ablációs hatékonyságának szisztematikus összehasonlítása, de kiemelt hangsúlyt fektettünk annak feltárására is, miként befolyásolja a bevonóanyagok összetétele (TiO2 tartalom) és a lézer fizikai paraméterezése (impulzushossz, ismétlési frekvencia) a jelölés minőségét, ill. a hőérzékeny komponensek integritásának megőrzését.

Végül pedig **további** célkitűzésként **innovatív bukkális gyógyszerhordozó rendszerek fejlesztése és optimalizálása** kerül bemutatásra az értekezésben. Hatóanyagként **Cetirizin-dihidroklorid (CTZ)**, polimerként nátrium-alginát (SA) és hipromellóz (HPMC) került alkalmazásra mukoadhezív filmek formulálásához.

Az összetételi arányok (polimer-koncentráció, lágyító mennyisége) hatásának szisztematikus vizsgálatán kívül a készítmények vastagságának, **a felületi energetikai- és** az in vitro **mukoadhéziós tulajdonságainak** mérése, a filmek termikus viselkedésének leírása, valamint a kiválasztott összetételek **biofarmáciai profilalkotása (kioldódás, citotoxicitás és permeabilitás)** volt a célunk.

Összességében a doktori munkám célja egy olyan **komplex technológiai platform** vizsgálata és tudományos megalapozása, amely az anyagtudomány, a gyógyszerformulálás, a gyógyszeranalitika és a lézerfizika szinergiájával választ ad a modern gyógyszeripar biztonsági és hatékonysági kihívásaira.

III. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Hatóanyagok:

Dimenhidrinát (Dim) (Ph. Eur.), Diltiazem-hidroklorid (Ph. Eur.), Piridoxin-hidroklorid (Ph. Eur.), Lidokain bázis (Lid) (Ph. Eur.), Cetirizin-dihidroklorid (CTZ) (ExtractumPharma Zrt., Kunfehértó, Magyarország).

Segédanyagok:

Filmképző és bevonó anyagként: Hidroxi-propil-metil-cellulóz (HPMC) (Sepifilm LP 010®, Seppic, Párizs, Franciaország), Metilcellulóz (Metolose SM4, Shin Etsu Chemical Co., Ltd., Tokió, Japán), HPC (Klucel LF, Klucel MF, Aqualon, Hercules Inc. Wilmington, USA), etil-cellulóz (Ethocel standard premium 10 és Ethocel standard premium 45, Colorcon, Egyesült Királyság), Acryl-EZE (Colorcon, Dartford Kent, UK), Eudraguard® (Evonik Nutrition & Care GmbH), Eudragit L30 D55 (Evonik Industries AG, Németország); nátrium-alginát (Biochemica GmbH, Németország);

Színezett bevonóanyagként: Sepifilm PW Red, PW Green, PW White, Sepifilm NAT Pink, NAT Green (Seppic, Párizs, Franciaország);

Lágyítóként: PEG 400, PEG 2000 (Ph. Eur.), glicerin (Gly) (Ph. Eur.), trietil-citrát (Ph. Eur.);

Ízjavítóként: xilitet (Xyl) (Ph.Eur., Roquette, Lestrem, Franciaország);

Maganyagként: a Cellet 500-at (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Tokió, Japán);

Kötőanyagként: Kollidon 25 (BASF, Ludwigshafen, Németország), Pharmacoat® 603, Pharmacoat® 606 (BASF, Ludwigshafen, Németország)

Mukoadhéziós vizsgálathoz: mucin (Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Németország)

Nedvesedési peremszög vizsgálathoz: dijód-metán (VWR Prolabo, USA).

Fizikai-kémiai és preformulációs vizsgálatok:

A minimális filmképzési hőmérséklet megállapítása Rhopoint MFFT-60 Bar teszterrel (Rhopoint Instrumentation Ltd., UK), a filmek vastagsága csavarmikrométerrel (Mitutoyo Co. Ltd., Japán), a pelleteken lévő rétegek vastagsága képelemző módszerrel (Leica Quantimet 500 MC, Leica Cambride Ltd, Cambridge, UK), a szakítószilárdság és az in vitro mukoadhéziós erő egy az intézetünkben fejlesztett eszköz és a szoftver segítségével került meghatározásra. A porok folyási tulajdonságainak mérésére PTG-1 porvizsgáló készüléket (Pharma Test Apparatebau GmbH, Németország), a sűrűségek (tömörített és laza) meghatározásához STAV 2003 Stampfvolumetert, a préselhetőségi vizsgálatokhoz mintákat Korsch EK0 felműszerezett excentrikus tablettázógépet (Emil Korsch Maschinenfabrik, Berlin, Németország) alkalmaztunk.

Szerkezeti vizsgálatok:

A *porröntgen diffrakciós tulajdonságokat* (XRPD) Bruker D8 Advance diffraktométerrel (Bruker AXS GmbH, Karlsruhe, Németország), a *termoanalitikai tulajdonságokat* részben a DSC 821e (argon atmoszférában) (Mettler-Toledo GmbH, Svájc) készülékkel, részben a TGA–DSC1 (nitrogén atmoszférában) készülékkel végeztük (Mettler-Toledo GmbH, Svájc). A tömegspektrometriát csatolt technikaként használtuk az eltávozó gázok elemzésére (Pfeiffer Vacuum, Thermostar^{TM} GSD 320 modell, Németország). Modulált fűtésű mérési technikát (ADSC) is alkalmaztunk. A termomikroszkópos vizsgálatokat Nikon Michrophot FXA polarizáló mikroszkóppal (Nikon Corporation, Tokio, Japán) végeztük. A *hatóanyag eloszlását* Thermo Fisher DXR Dispersive Raman (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA) berendezéssel vizsgáltuk. A kialakult *kölcsönhatások, kémiai stabilitás* vizsgálatokhoz az AVATAR 330 (Thermo Nicolet USA) típusú FT-IR készülék állt rendelkezésünkre, a mérésekhez ZnSe kristályt alkalmaztunk. Mintáink szilárd fázisú ^{13}C MAS-NMR (Magic Angle Spinning) spektrumát Varian NMR rendszeren (Varian Inc., Palo Alto, CA, U.S.A.) vettük fel 400 MHz ^{1}H-frekvencián. A PALS méréseket BaF_2 alapú detektorokból és szabványos ORTEC (Amelek Inc., PA, USA) elektronikából készült többcsatornás analizátorral gyűjtöttük.

Felületi tulajdonságok elemzése:

A felületi tulajdonságokat LEICA fénymikroszkópos képanalizátorral (LEICA Q500MC Image Processing and Analysis System, LEICA Cambridge Ltd., Egyesült Királyság), Hitachi S4700 pásztázó elektronmikroszkóppal (SEM) (Hitachi, Tokió, Japán), a lézerezett film felületi morfológiáját digitális mikroszkóppal (KEYENCE, VHX-6000, Belgium) figyeltük meg. A profilometriai méréseket Dektak 8 Advanced Development Profiler® (Veeco, NY, USA) készüléken végeztük. A nedvesedési peremszög mérésére az OCA20 (DataPhysics Instrument GmbH, Filderstadt, Germany) berendezést használtuk.

Gyógyszerforma és sejtkultúra vizsgálatok:

A kioldódás vizsgálatokat ERWEKA DT700 (Erweka GmbH, Németország) típusú forgókosaras kioldókészülékkel végeztük. A mintákat Genesys 10S UV-VIS (Thermo Fisher Scientific, USA) spektrofotométerrel mértük. A stabilitás vizsgálatokat (gyorsított stabilitás vizsgálat) az ICH guidline-nak megfelelően 6 hónap időtartamban 75% RH (gyorsított stabilitás vizsgálat) mellett, 40 °C-on végeztük. Bevonófilmek lézeres besugárzásához 5 különböző típusú lézert használtunk: Pulzáló Nd:YAG lézert; Félvezető lézert; ArF 193nm UV excimer lézert; KrF 248nm UV excimer lézert; Titán-zafír femtoszekundumos lézert. A bukkális filmek citotoxicitásának vizsgálatára kooperációban egy Guava® easyCyte™ 5HT (Luminex, Austin, TX, USA) áramlási citométert használtunk. A cetirizin permeációját

először mesterséges cellulóz-acetát membránon keresztül Franz cellában, majd az in vitro permeációs vizsgálatokat TR146 bukkális sejtvonalon ugyancsak kooperációban végeztük.

Statisztikai elemzések

A kísérleti körülményeket vegyes, két- és háromszintű faktoriális kísérletterv alapján határoztuk meg. Az összegyűjtött adatokat faktoriális ANOVA módszerrel elemeztük a Tibco Statistica v13.4.0.14 (Statsoft, Tulsa, OK, USA) szoftver alkalmazásával.

A kutatásoknál alkalmazott kísérleti és vizsgálati módszerek részletes leírása a K1-K26 közleményekben megtalálható. Kooperációban valósítottuk meg a PALS méréseket (Dr. Süvegh Károly, Dr. Zelkó Romána és mtsai), az NMR méréseket (Dr. Domján Attila), a sejtkultúrás teszteket (Dr. Bácskay Ildikó és mtsai, Dr. Fenyvesi Frenc és mtsai) és a lézeres vizsgálatokat (Dr. Hopp Béla és mtsai). Nemzetközi kutatási partnereink voltak Dr. Peter Kleinebudde és mtsai (Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf) valamint Dr. Stane Srčič és mtsai (Ljubljana, University of Ljubljana).

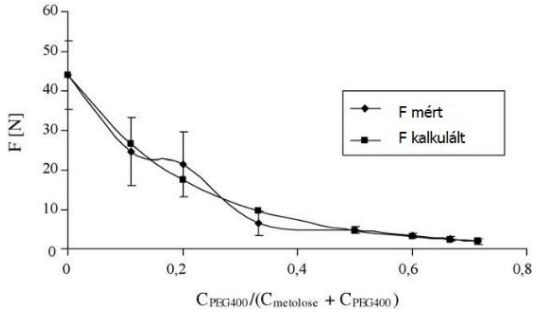
IV. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK, MEGÁLLAPÍTÁSOK

4.1. Szabad filmek fizikai kémiai sajátságainak vizsgálata

4.1.1. Metolose SM4

*T1. A Metolose polimer mellett különböző lágyítót tartalmazó filmek szakítási szilárdságát vizsgáltuk. A PEG 400 esetében 20% és 33,3% (w/w) közötti koncentrációnál egy töréspont található, mely eredményekkel jól korrelál az általunk megadott egyenlet. A PEG 2000 lágyító esetében a tárolási körülmények hatását vizsgálva megállapítottuk, hogy az erő és a munka értéke a tárolás során jelentősen megváltozott. A 2% PEG 2000 lágyítót tartalmazó filmeknél a nedvesebb levegőből felvett víz is lágyítóként működik, ami az erő- és munkaértékekben is megnyilvánult. A 4 hétig exszikkátorban tárolt, 1% és 2% lágyítót tartalmazó minták szakítási görbék alakja az értékek jelentős változása ellenére is hasonló maradt [**K5, K7**].*

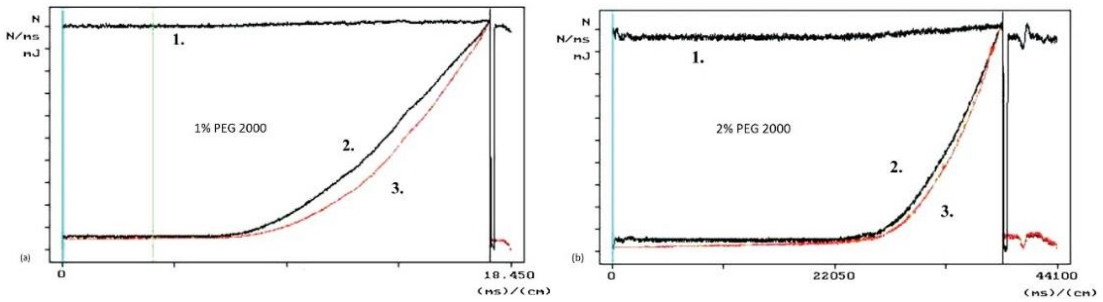
A görbék lefutása alapján az látható, hogy a PEG 400 tartalmú filmek szakítási szilárdságában a 20% és 33,3% (w/w) közötti koncentrációoiónál egy töréspont található (1. ábra) [**K5**].



1. ábra: *A PEG-koncentráció és a filmek szilárdsága közötti összefüggés (±SD, n = 10)*

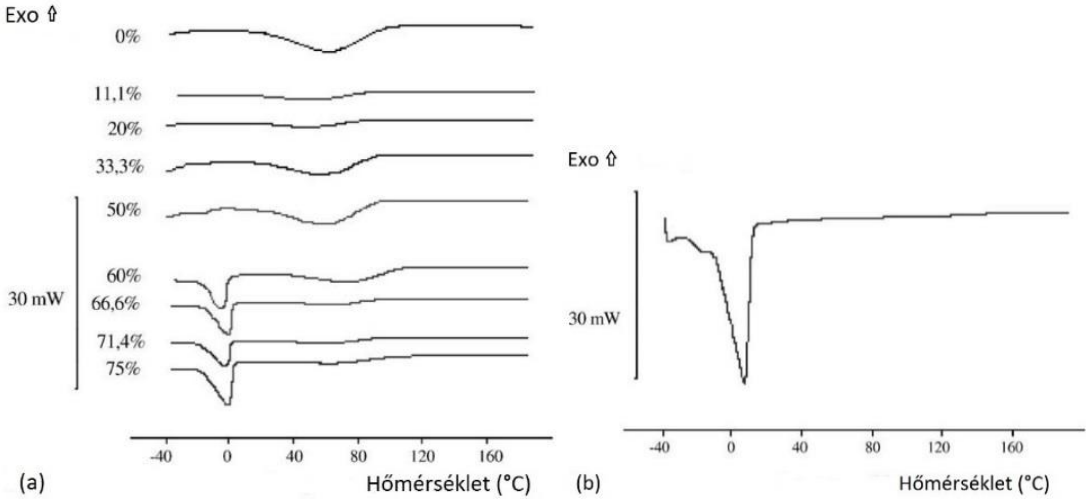
A tárolási körülményeket és időt is figyelembe véve megállapítottuk, hogy az erő és a munka értéke a tárolás során jelentősen megváltozott. A különböző ideig azonos körülmények között tárolt minták adatai eltértek egymástól, ami a molekulák egymáshoz viszonyított elrendeződésének változását jelzi a tárolás során. A 2% PEG 2000 lágyítót tartalmazó filmeknél a nedvesebb levegőből felvett víz is lágyítóként működik, ami az erő- és munkaértékekben is megnyilvánult [**K7**].

A 4 hétig exszikkátorban tárolt, 1% és 2% lágyítót tartalmazó minták szakítási görbéinek bemutatásával azt szemléltetjük, hogy a görbék alakja az értékek jelentős változása ellenére is hasonló maradt (2. ábra). Nagyon rövid rugalmas deformáció után a törési görbék viszkoelasztikussá váltak [**K7**].



2. ábra: *Exszikkátorban 4 hétig tárolt 1% és 2% PEG 2000-et tartalmazó filmek deformációs folyamata. 1.— differenciálgörbe, 2.— törésgörbe, 3.— integrálgörbe*

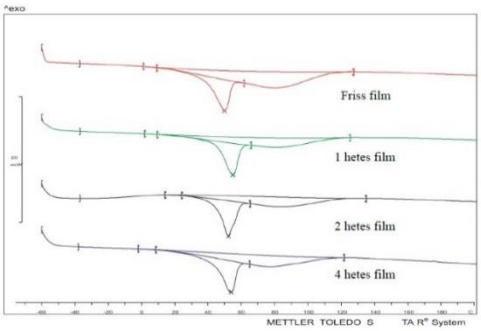
*T2. A termoanalitikai sajátságokat vizsgálva megállapítottuk, hogy a lágyítószer nélkül előállított tiszta Metolose filmnél 30 és 100 °C között elhúzódó endoterm csúcs figyelhető meg a DSC görbén. A 11, 20 és 33,3% PEG 400-at tartalmazó filmek DSC görbéi hasonló profilokat mutattak, mivel a PEG 400 beépült a film szerkezetébe. 50% (w/w) PEG-tartalom felett viszont az endoterm csúcs megjelenése azt jelzi, hogy attól a koncentrációtól kezdve a lágyítószer szabadon van jelen a filmben, így detektálható az olvadáspontja. A PEG 2000-et tartalmazó filmek DSC görbéjén két endoterm csúcs látható, a PEG 2000 endoterm csúcsa már sokkal közelebb esik a metil-cellulóz filmképző csúcsához, sőt részben át is fedi. A DSC görbék karaktere nem változott jelentősen a tárolási idő előrehaladtával (25 °C/60% RH). A görbék alakja hasonló volt a többi tárolási helyen kapott görbékhez is [**K5, K7**].*



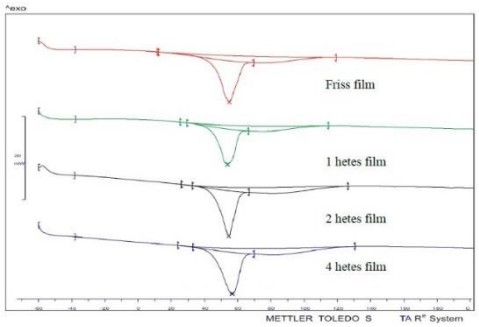
3. ábra: *DSC görbék (a) Metolose SM-4 filmek PEG 400-zal és (b) PEG 400*

A lágyítószer nélkül előállított tiszta Metolose filmnél (3a. ábra; 0%) 30 és 100 °C között elhúzódó endoterm csúcs figyelhető meg. Ezt a csúcsot a víz elpárolgása okozza a filmből. A 11, 20 és 33,3% PEG 400-at tartalmazó filmek DSC görbéi hasonló profilokat mutattak. Az endoterm csúcs megjelenése azt jelzi, hogy a filmben 50% (w/w) PEG 400-tartalom felett a lágyítószer szabadon van jelen [**K5**]. A 3b. ábrán a PEG 400 fagyáspontja látható [**K7**].

A DSC görbék karaktere nem változott jelentősen a tárolási idő előrehaladtával 25°C/60% relatív páratartalom mellett (4. és 5. ábra). A görbék alakja hasonló volt a többi tárolási helyen kapott görbékhez is [**K7**].



4. ábra: 25°C-on 60% relatív páratartalomban tárolt 1% PEG 2000 lágyítót tartalmazó filmek DSC görbéi



5. ábra: 25°C-on 60% relatív páratartalomban tárolt 2% PEG 2000 lágyítót tartalmazó filmek DSC görbéi

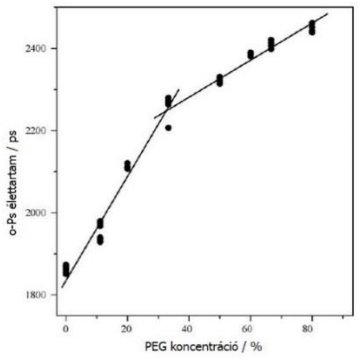
*T3. A PEG 2000-et tartalmazó filmek nedvesedési peremszög vizsgálata során azt találtuk, hogy a friss filmek esetében a felületi szabad energia megegyezett; így kijelenthettük, hogy a felületi szabadenergia értéke független a lágyítószer koncentrációjától. A felületi szabadenergiának a tárolási idő függvényétől való vizsgálatakor megállapítottuk, Az 1 hetes minták felületi energiája jelentősen megnő a friss mintákhoz képest, majd a 2 és 4 hetes minták felületi energiája többé-kevésbé megközelíti a friss mintáét [**K7**].*

A felületi szabadenergiának a tárolási idő függvényétől való vizsgálatakor megállapítottuk, hogy bár a felületi szabadenergia értéke változik a lágyítószer koncentrációjával és tárolás körülményeivel, az értékek időbeni változása azonos tendenciát mutat. A friss mintákhoz képest ez egy szerkezeti változást jelez a film felületén, ami megnöveli annak felületi energiáját; majd egy bizonyos idő elteltével visszatér az eredeti energiaszintre [**K7**].

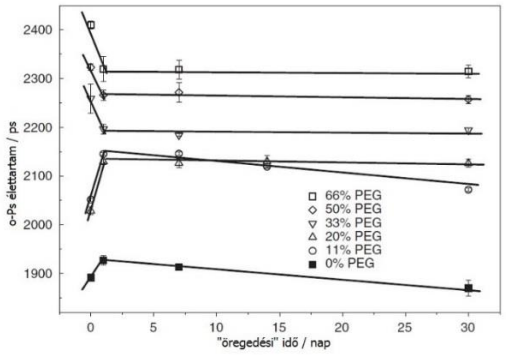
*T4. PALS vizsgálatokkal is jellemeztük a filmek szerkezeti tulajdonságait, s azt találtuk, hogy az o-Ps atomok élettartama a filmek PEG 400-tartalmának növekedésével nő. A növekedés monoton; a görbén azonban 20 és 33,3% (w/w) között jól látható egy töréspont. PALS vizsgálatokkal kimutattuk azt is, hogy a Metolose/PEG 400 rendszerekben a lágyító koncentrációja erősen befolyásolja az „öregedés"-t is. Az egyfázisú minták esetében az öregedési folyamat klasszikus duzzanatnak mondható. A fázisszeparált mintákban a PEG-fázis viszont gátolja a vízfelvételt [**K4, K5, K6**].*

PALS vizsgálatokkal megállapítottuk (6. ábra), hogy az o-Ps atomok élettartama a filmek PEG 400-tartalmának növekedésével nő. A növekedés monoton; a görbén azonban 20 és 33,3% (w/w) között jól látható egy töréspont. Ez a növekedés jól magyarázhatja a PEG 400 lágyító hatását, melynek hozzáadása megnöveli a metolóz láncai közötti teret, ezáltal gyengíti a köztük lévő kölcsönhatásokat. A hatás alacsony koncentrációknál jelentősebb, de 33,3% felett lecsökken [**K5**].

Az o-Ps ionok élettartamát vizsgáltuk a filmek tárolásának/öregedésének függvényében is (7. ábra). Az öregedési folyamat egyértelműen két részfolyamat eredménye: egy gyors, a 0. és 1. nap között, és egy lassú, amely a későbbi szakaszban hatékony, de ez az ellentmondás feloldható, a fázisszétválasztás figyelembe vételével [**K6**].



6. ábra: *Metolose SM-4 filmekben az o-Ps élettartama a PEG-koncentráció függvényében.*



7. ábra: *A vizsgált Metolose/PEG rendszerekben megfigyelt o-Ps élettartamok az öregedési idő függvényében.*

4.1.2. Hidroxipropil-cellulóz (HPC)

*T5. HPC alapú filmek készítése során vizsgáltuk, hogy az oldószer típusa (poláris víz, félpoláris alkohol) miként befolyásolja a hidratációt és ezáltal a makromolekulák elrendeződését, a másodrendű kötéseit, s ezek révén a fizikai-kémiai sajátságaikat. A filmek alakváltozási paraméterei között jelentős eltérést tapasztaltunk, ami a filmek belső szerkezetének változásával magyarázható. Nem volt lényeges különbség a nedvesedés, a felületi szabad energia és a termikus viselkedés tekintetében [**K8**].*

A *1. táblázat* adatai alapján látható, hogy szignifikáns ($p < 0,05$) különbségeket mértünk a törési erőben és a törési munkában, nagyobb erőre volt szükség az etanolos oldatból készített, azonos vastagságú film töréséhez. Az alakváltozási idők között is volt eltérés, de ez nem volt szignifikáns.

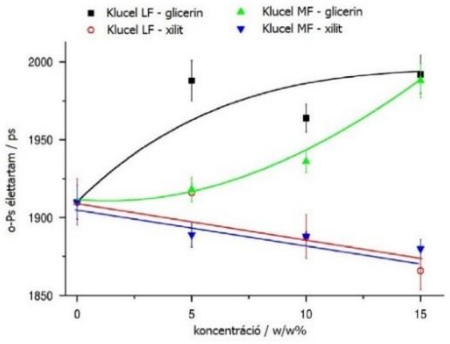
1. táblázat: *Klucel LF filmek deformációs viselkedése [**K8**]*

	Vizes oldatból készült filmek	**Etanolos oldatból készült filmek**
Erő (N)	24,13 (± 3,35)	30,03 (± 3,79)
Munka (mJ)	140,1 (± 21,1)	186,0 (± 30,5)
Idő (ms)	17.435 (± 1.153)	18.579 (± 2.043)

*T6. A Klucel LF és MF polimerekből készített filmek PALS vizsgálatával kimutattuk, hogy a hosszabb molekulaláncú MF filmekben a Gly hozzáadása növelte a polimerekben lévő szabad térfogatú lyukak méretét, míg a Xyl csökkentette. Ennek a különbségnek az oka lehet a molekulák méretbeli különbsége. A hozzáadott segédanyagok növelték a filmek szakítószilárdságát, de a Lid nem. A gyógyszertechnológiai követelményeknek a Klucel MF filmképző polimer és a Lid hatóanyag mellett 5 tömeg%-os koncentrációban alkalmazott Gly és Xyl segédanyagos összetételek bizonyultak legjobbnak [**K9, K11**].*

A Gly alkalmazása megnövelte a szabad térfogatú lyukak méretét (8. ábra), a Gly gyorsabb változást okozott az LF filmekben, mivel az LF rövidebb polimer láncokat tartalmaz, mint az MF, így a lágyító könnyebben el tudja távolítani őket egymástól, mint a jóval hosszabb MF láncok esetében. 15%-os koncentrációban viszont a Gly mindkét polimer filmben azonos méretű szabad térfogatot képezett [**K9**].

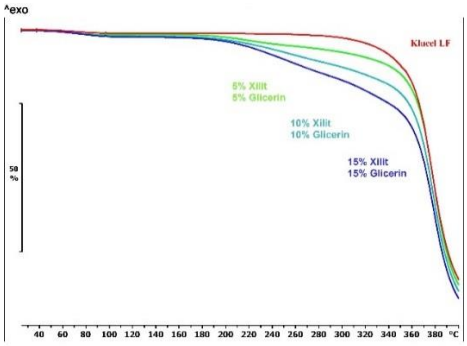
A pozitronium élettartam vizsgálatok legérdekesebb megállapítása a Xyl és a Gly ellentétes viselkedése, az egyik növelte a szabad térfogatot a HPC-ben, míg a másik csökkentette. Ennek magyarázata lehet a szerkezeti különbségek mellett a molekulák közötti méretkülönbség is [**K9**].



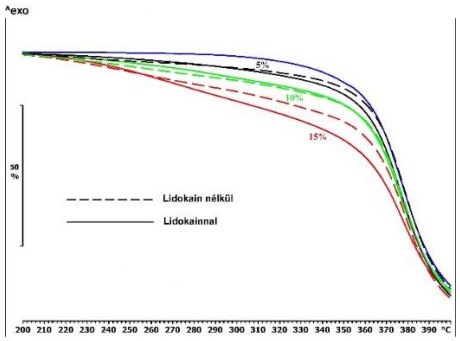
8. ábra: *Az orto-pozitrónium élettartama Klucel® filmekben.*

*T7. A Klucel LF és MF filmek termoanalitikai vizsgálatával kimutattuk, hogy a filmképző polimerek termikus viselkedése csak a 200-400 °C közötti hőmérsékleti tartományban tér el egymástól, a hosszabb láncú polimer hőállóság valamivel jobb. A TG görbék alakja azt mutatja, hogy a bomlási folyamat a segédanyagok koncentrációjának növekedésével változik. A görbék alakja azt mutatja, hogy az 5 és 10 %-os rendszerek esetében a lidokain jelenléte gyakorlatilag nem okozott szignifikáns különbséget a hőstabilitásban [**K10**].*

A xilitet és glicerint egyaránt azonos koncentrációban tartalmazó Klucel® LF filmek termikus viselkedése a *9. ábrán* látható. 180-200 °C felett beindulnak a bomlási folyamatok, kinyílnak a TG görbék, ami valószínűleg annak tudható be, hogy a polimer láncok közé beépült molekulák fellazítják a szerkezetet, ami viszont könnyebben lebomlik [**K10**].



9. ábra: *Klucel® LF filmképző anyagot, xilitet és glicerint tartalmazó filmek termikus tulajdonságai (TG görbék)*



10. ábra: *Xilitet, glicerint tartalmazó Klucel® LF filmek termikus tulajdonságai 200 és 400 °C között lidokainnal és anélkül (TG görbék)*

Ezután a gyógyszertartalmú filmek termikus viselkedését vizsgáltuk. A lidokain (folyamatos vonal) és a lidokain nélküli (szaggatott vonal) filmek TG görbéit együtt ábrázolva (*10. ábra*) megállapítottuk, hogy az 5 és 10 %-os rendszerek esetében a lidokain jelenléte gyakorlatilag nem okozott szignifikáns különbséget a hőstabilitásban, míg 15 %-os koncentrációban a lidokaint tartalmazó filmek jobban lebomlanak, ami a felhasznált anyagok nagyobb mennyiségének és az ebből eredő lazább szerkezetnek köszönhető [**K10**].

4.1.3. Hidroxipropil–metilcellulóz /HPMC/

T8. A bevonás során a részecskeméret növekedését figyeltük meg. A filmképző polimer szemcséket tapasztott össze, agglomerátumokat vont be. A bevonó folyadék mennyiségének növekedése nem változtatta meg szignifikánsan a szemcseméretet, de a műveleti idő növelése fokozta a kristályok széttöredezésének lehetőségét. Megállapítottuk, hogy a dimenhidrinát kristályok bevonása javította az eredeti részecskék folyási, préselhetőségi tulajdonságait. A kevesebb segédanyagot

*tartalmazó kristálybevonat (100 g dimenhidrináthoz 4 g) tehát hasznos lehet a tablettázáshoz, mert egy lépésben növeli a részecskék folyási sajátságát, javítja a préselhetőségüket és a bevonat ráadásul alkalmas a kellemetlen szag, íz elfedésére és az anyagok védelmére (fény-, nedvesség- és hőmérséklet), vagyis a kristályok filmbevonata megkönnyítheti a rossz folyási képességű és rosszul préselhető anyagok tablettázását [**K1, K2, K3**]*.

A porreológiai vizsgálataink kimutatták, hogy az eredeti kristályok folyási tulajdonságai nem megfelelőek, mivel keverés nélkül nem folyt ki az anyag. A bevont kristályok viszont kiváló folyási tulajdonságokat mutattak, még ha a nagyobb mennyiségű bevonóanyag kicsit rontott is a folyási tulajdonságokon, melynek oka a részecskék alakjának romlása volt. A bevonat nélküli dimenhidrinát kristályok mutatták a legnagyobb plaszticitást, míg a bevonat a plaszticitás csökkenését okozta, ami a kristályok közötti filmmel magyarázható. A folyási sajátság jellemzésére használt Hausner-faktor, Carr-index értékei azt igazolják, hogy a bevont kristályok sokkal jobb folyási sajátsággal rendelkeznek, melyet a bevonat vastagság növelése kis mértékben ront, de még a legvastagabb bevonatú kristályok folyási sajátsága is sokkal jobb, mint a bevonatlan szemcséké (*2. táblázat*) [**K1, K2, K3**].

2. táblázat: *Bevont és bevonatlan Dimenhidrinát kristályok és a belőlük készült tabletták sajátságai [**K1, K2, K3**]*.

Minta	Kifolyási idő (s)	Plaszticitás (%)	Hausner-faktor	Carr-index (%)	Törési szilárdság (N)
Dimenhidrinát	nem mérhető	69,66 *(± 6,61)*	1,344 *(± 0,009)*	25,57 *(± 0,51)*	45,00 *(± 3,54)*
Dim 1	6,4 *(± 0,05)*	59,61 *(± 2,32)*	1,107 *(± 0,007)*	9,69 *(± 0,57)*	129,80 *(± 3,42)*
Dim 2	7,1 *(± 0,09)*	43,77 *(± 2,91)*	1,116 *(± 0,001)*	10,38 *(± 1,12)*	100,80 *(± 4,86)*
Dim 3	7,9 *(± 0,04)*	52,93 *(± 3,07)*	1,156 *(± 0,007)*	13,46 *(± 1,16)*	98,00 *(± 2,65)*

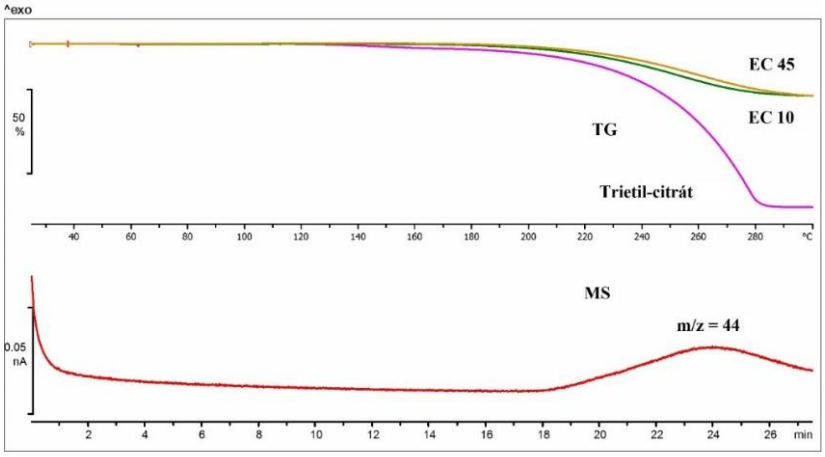
4.1.4. Etil-cellulóz /EC 10, EC 45/

*T9. A TG mérések és a csatolt technikával végzett MS vizsgálat is igazolta, hogy a filmek körülbelül 200 C-ig stabilak maradtak. A termoanalitikai eredmények alapján az EC 45 polimerből, és lágyítóként akár 5% trietil-citráttal készített film javasolt MR bevonatok készítéséhez [**K12**]*.

A két polimer termikus stabilitása között gyakorlatilag nincs különbség (*11. ábra*), így a tömegváltozás csak a lágyítószer-koncentrációtól függ (kb. 10-20-30%-os tömegveszteség, *3. táblázat*). A csatolt technikával végzett tömegspektrográfia is igazolta, hogy a filmek körülbelül 200 °C-ig stabilak maradtak [**K12**].

3. táblázat: *Az EC 10 és EC 45 filmek tömegcsökkenése a lágyítószer-koncentráció függvényében [**K12**]*

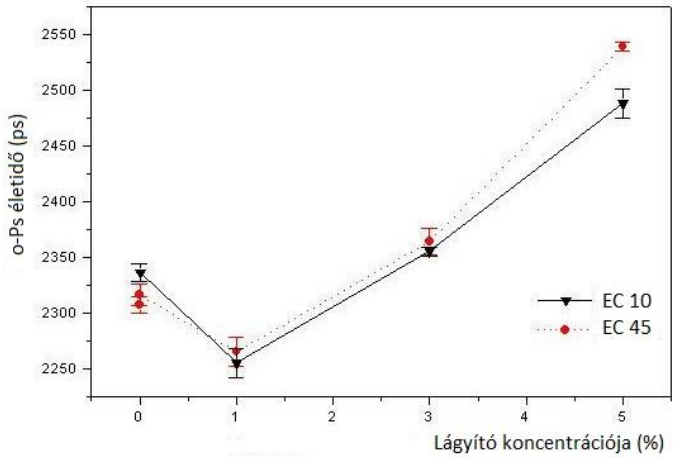
		Trietil-citrát koncentrációja (%)			
		0	**1**	**3**	**5**
Tömegcsökkenés (%)	EC 10	1,12	8,94	21,23	30,16
	EC 45	1,22	10,56	20,48	31,70



11. ábra: *Az EC 10 és EC 45 filmek és a trietil-citrát TG görbéi és MS értékelésük*

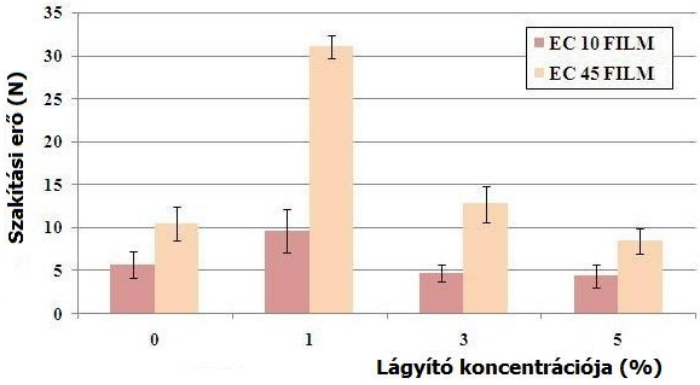
*T10. Az FT-IR-es eredmények alátámasztják a termoanalitikai vizsgálatok eredményeit, s igazolják a lágyító beépülését a filmszerkezetbe. A PALS eredmények szerint, 1% lágyító épül be a polimer szálak közé és ezen filmek nagyobb mechanikai szilárdsággal is rendelkeznek. Az etil-cellulóz polimerekből készített filmekben a lágyító ideális koncentrációja 1% volt. Ez a koncentráció erős, mechanikailag ellenálló, stabil filmeket eredményezett. Ez a készítmény diffúziós bevonatként használható módosított hatóanyagleadású termék előállításához [**K13, K14**].*

A PALS eredmények alapján megállapítottuk, hogy kétféle etil-cellulóz minta között nem volt szignifikáns különbség a lágyító nélküli és a kisebb mennyiségű lágyítót tartalmazó filmek esetében (*12. ábra*). Szignifikáns különbség csak a lágyítószer legnagyobb koncentrációja mellett volt megfigyelhető. Az o-Ps ionok élettartama 1% lágyító alkalmazása esetén kissé csökkent, ami annak a következménye, hogy a lágyító molekulák a polimer láncok között eloszlanak, kitöltik a szabadtérfogatú lyukakat [**K14**].



12. ábra: *Ethocel 10 és 45 szabad filmekben az o-Ps ionok élettartamának alakulása a lágyító koncentrációjának függvényében [**K14**]*

A frissen készült szabad EC filmekben 1% lágyítószer alkalmazása az EC 10 esetében majdnem 2-szer, az EC 45 esetében pedig háromszor nagyobb szakítószilárdságot eredményezett a filmben. A lágyító mennyiségének növelése mindkét polimernél a szakító szilárdság csökkenését eredményezte (*13. ábra*) [**K14**].

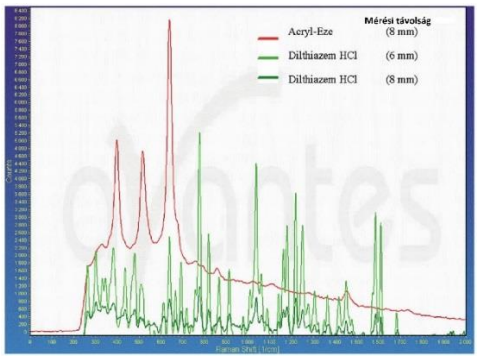


13. ábra: *Frissen készült Ethocel 10 és 45 szabad filmek szakító szilárdsága különböző koncentrációjú lágyító mellett [**K14**].*

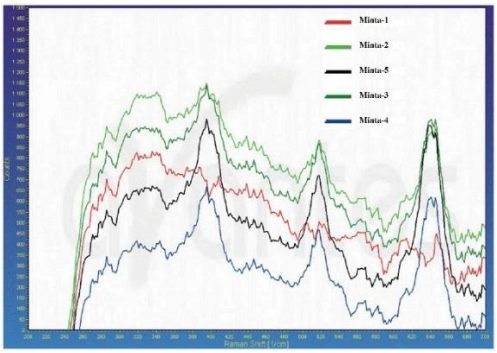
4.2. Gyógyszeres pelletek bélnedvben oldódó bevonattal /Acryl-EZE/

*T11. Megállapítottuk, hogy a Raman-spektrometria alkalmas módszer a filmvastagság mérésére, mely más módszerekhez képest csak rövid időt vesz igénybe. A különböző anyagok zavaró hatásai az optimális mérési feltételek kiválasztásával kiküszöbölhetők, Diltiazem HCl és Acryl Eze esetében 8 mm mérési távolság [**K16, K17**].*

Az eredményeink szerint a detektor mérési távolsága erősen befolyásolja a csúcsintenzitást. Az optimális detektálási távolság 6 mm volt az API és 8 mm a bevonóanyag esetében. Ez a különbség viszont nagy előnyt jelent, mert az API jelének gyengülése (*14. ábra*) segíti a filmvastagság meghatározását bevont minták esetében, így a bevonóanyag csúcsait egyedül lehetett meghatározni anélkül, hogy a spektrumokat ki kellett volna vonni egymásból (*15. ábra*) [**K17**].



14. ábra: *Anyagok különböző mérési távolsággal mért Raman-spektrumai*

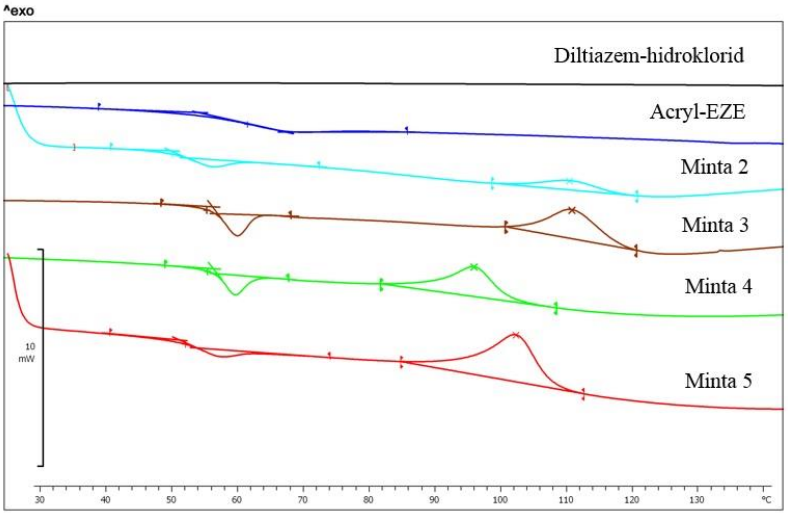


15. ábra: *A minták Raman spektrumai*

*T12. A bevont pelletek DSC analízise során kapott exoterm csúcsról XRPD-vel és fűthető tárgyasztalú polarizált fénymikroszkóppal egyaránt bebizonyítottuk, hogy a jelenség hátterében a filmbevonatban jelen lévő amorf diltiazem HCl rekrisztallizációs folyamata áll. Ennek figyelemmel kísérése különösen fontos a vízoldékony hatóanyagot tartalmazó pelletek vizes diszperziós filmbevonása esetén. Megállapítottuk továbbá, hogy az NMR vizsgálatok a kristályos/amorf hányad megállapítására és a röntgendiffrakciós mérésekhez kalibráló görbe meghatározására alkalmasak. A kalibráció felhasználásával sikerült meghatározni egy rövidebb mérésidőt igénylő röntgendiffrakciós mérés matematikai kiértékelésének módszerét [**K15, K18, K19**].*

A bevont pelletek vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy a makromolekulás anyagokra jellemző üvegesedési átmenet mellett egy, az alapanyagoknál nem tapasztalt exoterm csúcs

is megjelenik 100 ºC környékén a DSC görbén (*16. ábra*). Tekintettel arra, hogy az exoterm csúcs csak ott volt megfigyelhető, ahol a vizsgált mintában diltiazem-hidroklorid és Acryl-EZE egyszerre volt jelen, ill. a csúcs alatti terület a bevonat vastagságával arányosan változott (*4. táblázat*), megállpítottuk, hogy a vizsgált összetételek esetében ez a jelenség alkalmas a bevonat vastagságának hozzávetőleges mérésére. Azt a tényt, hogy a jelenség hátterében rekrisztallizációs folyamat áll, a DSC vizsgálatok mellett XRPD és fűthető tárgyasztalú polarizált fénymikroszkóppal egyaránt igazoltuk [**K19**].

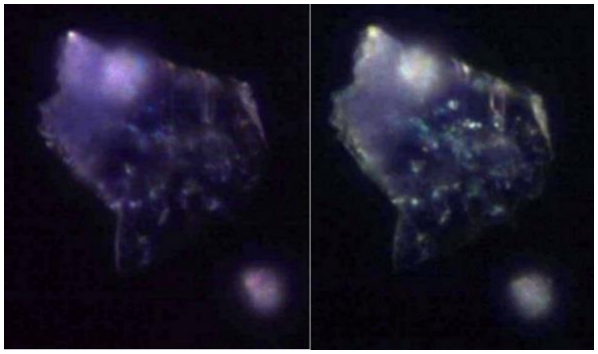


16. ábra: *Különböző mértékben bevont pelletek DSC-görbéi*

4. táblázat: *Az exoterm csúcs fajlagos entalpiaváltozás-értékei*

	Minta 2	**Minta 3**	**Minta 4**	**Minta 5**
Felvitt folyadék (g)	300	400	500	600
ΔH (J/g)	1,77	2,15	6,12	7,28

Egy bevonatdarab fűthető-tárgyasztalú mikroszkópban Nicol prizma segítségével polarizált fényben készült mikroszkópos képét mutatjuk be a *17. ábrán*, amely azt mutatja, hogy a polimer filmréteg már a hőkezelés előtt is tartalmaz diszpergált kristályos anyagot (bal oldal). A hőkezelést követően (jobb oldal) jelentősen megnőtt a kettős törő részecskék mennyisége a bevonatban [**K19**].



17. ábra: *Polarizált fényben készült mikroszkópos felvétel egy bevonatdarabról a hőkezelés előtt és után [**K19**]*

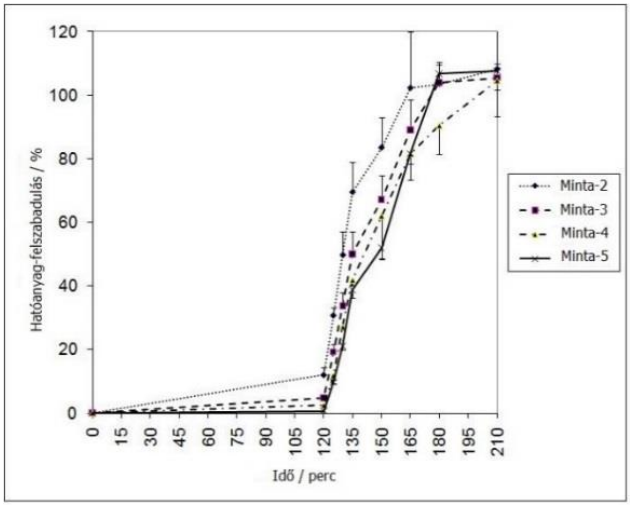
A kristályosság fokának meghatározásához az NMR-spektrumokat a kristályos jel fix vonalalakú paramétereivel dekonvolúcióval, a szélesebb amorf jelet szabad paraméterekkel illesztettük. Ennek az elemzésnek az eredményeit az *5. táblázat* tartalmazza [**K15**].

5. táblázat: *A hatóanyag kristályossági fokai szilárd fázisú NMR-rel mérve*

Minta jelzése	Minta 1	Minta 2	Minta 3	Minta 4	Minta 5
Hatóanyag kristályossági foka (%)	11	23	35	49	49

T13. A kioldódási vizsgálatokkal megállapítottuk, hogy rekrisztallizációra hajlamos hatóanyagok esetében az intesztinoszolvens bevonatra (vastagság, minőség) különösen oda kell figyelni, hiszen a gyógyszer filmrétegbe való migrációja miatt a megfelelő kioldódási profil csak fokozott ellenőrzés mellett biztosítható ***[K19]***.

A *18. ábrán* látható, hogy ahol a legkevesebb intesztinoszolvens bevonószer került alkalmazásra (minta-2), ott még nem sikerült, de a többi eseben már intesztinoszolvens bevonatot kaptunk. Valamennyi vizsgált összetétel teljesítette a célul kitűzött 60 percen belüli, 90% fölötti hatóanyagleadást a bélnedvben [**K16, K18**].



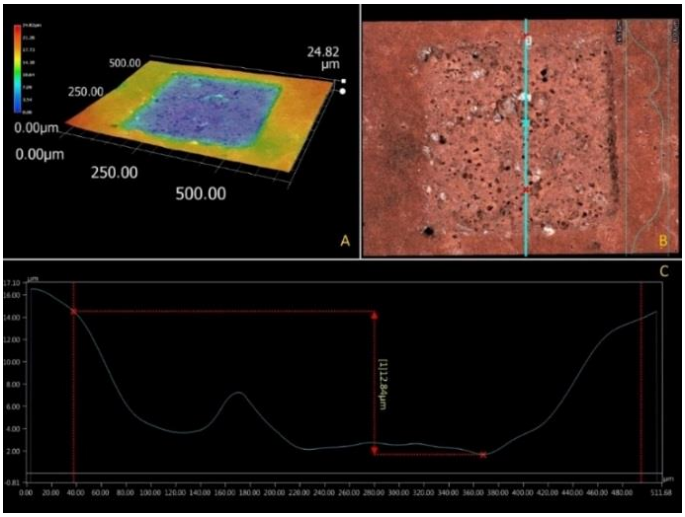
18. ábra: *A bevont pelletek gyógyszerfelszabadulása mesterséges gyomor- és bélnedvben.*

4.3. Filmbevontú tabletták lézeres jelölése

T14. Megállapítottuk, hogy az UV 193 nm ArF excimer lézer felhasználhatósága a TiO2 mentes bevonatokra korlátozódik, mivel az ablációs küszöbértéke nem haladja meg ezen segédanyag ablációs küszöbértékét. Az UV excimer lézer laboratóriumi felhasználású lézer, míg a femto és egyéb, közeli hullámhosszon működő lézerek az iparban is elterjedek, több-tíz-kHz, ill. MHz ismétlési frekvenciájú változatokban, amelyek már alkalmasak gyártósoron igényelt gravírozási sebesség kivitelezésére ***[K20, K21, K22]***.

A polimer filmekben használt titán-dioxid az abláció utáni felület érdességét megnöveli, s ezzel megzavarhatja a 2D kódfelismerést. A fennmaradó részecskeméret akár az ablációs mélység fele is lehet, amint azt például az excimer lézerrel kezelt PW Red film eredményei mutatják (*19. ábra*). Az ablációs lyuk keresztmetszeti profilja az *19.C. ábrán* látható [**K21**].

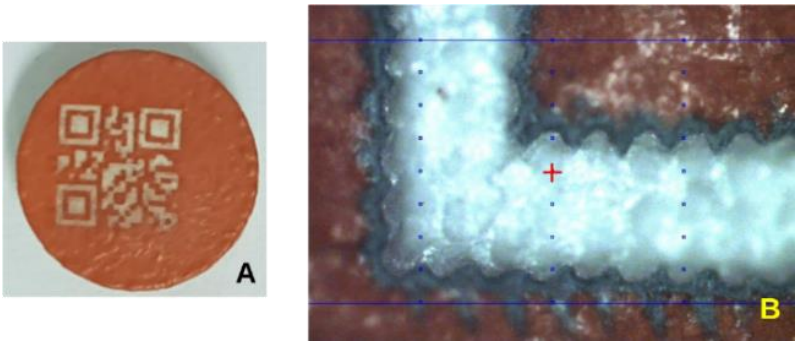
Vizsgálataink megerősítették, hogy a titán-dioxid részecskék nem zavarják a QR-kód olvashatóságát, ha a kódolást excimer (UV248) vagy Femto lézerrel végeztük. A tablettákon alkalmazott QR-kódok okostelefonon olvashatók az internetről letöltött QR-kód-leolvasó alkalmazásokkal, vagy a mobiltelefon fényképes üzemmódjával.



19. ábra: *A Sepifilm PW Red bevonat excimer lézerrel kezelt régiójának felületanalízise KEYENCE 3D mikroszkóppal. A – 3D felületi kép, B – felülnézet az ablációs furat eredeti színeivel, C – profilanalízis [**K21**].*

*T15. A femto lézer nagyobb ismétlési frekvenciája, gyorsabb és hatékonyabb kódolást tesz lehetővé, ami kulcsfontosságú a tömeggyártásban. Továbbá az eredmények azt mutatják, hogy a femtoszekundumos impulzustartományban elérhető nagy csúcsteljesítménynek köszönhetően a hullámhossz már nem olyan kritikus paraméter, mint a nanosecundumos vagy hosszabb impulzusok esetében. A termikus hatások elhanyagolhatóan alacsonyak a femtoszekundum tartományban még nagy teljesítmények mellett is. A lézerabláció termikus hatásai a hullámhossz vagy az impulzushossz csökkentésével elkerülhetők [**K20, K21, K22**].*

A teljes abláció legfontosabb korlátozó tényezője az idő, ezért használtunk Femto lézert, mely magasabb frekvenciájával (200 Hz) drámaian lerövidíti a jelölési eljárást, a QR-kód ablációja körülbelül 10 percet vett csak igénybe, míg az UV 248 lézerrel ugyanehhez 1,5 és 2 órára volt szükség (***20. ábra***) [**K22**].

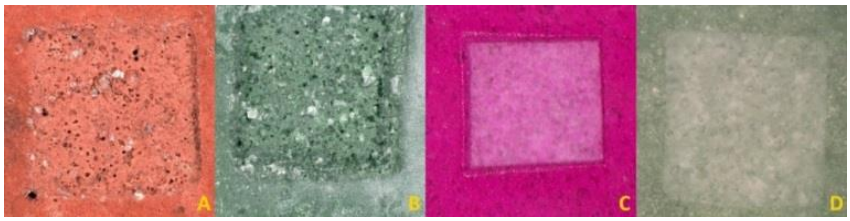


20. ábra: *Femto lézerrel kódolt tabletta. A: szabad szemmel látható, B: mikroszkópos kép [**K22**].*

Sem az Excimer (UV248) lézer sem a Femto lézer nem okozott számottevő károsodást a bevonat szerkezetében a kezelés során. Az ablált területen csak fizikai változás észlelhető, a bevonat eltávolításának helyén a bevonófilm töredékei láthatók. A felső vagy az alsó rétegben termikus hatások miatti kémiai elváltozások látható jeleit nem észleltük. Összességében elmondható, hogy a kezelt felületen a két lézer egyikének alkalmazásakor sem történt látható kémiai változás [**K22**].

*T16. Különböző bevonóanyagokat teszteltünk (Eudraguard Controll®, SEPIFILM™ NATurally COLoured bevonószerek, Sepifilm™ PW bevonórendszerek, Eudragit L30 D55®), és a tapasztalatok azt mutatták, hogy a bevonatok lézerrel való megmunkálását nem csupán a bevonat típusa, hanem a lézer minősége és paraméterezése együttesen határozza meg [**K20, K21, K22**].*

Az *21. ábrán* látható, hogy az excimer lézeres abláció során a filmen lévő négyzet alakú lyukak visszaadták a használt maszk alakját. A különböző színű bevonatok ablációi jelentősen eltérőek: a titán-dioxidot és talkumot tartalmazó PW Red és PW Green bevonat az *21.A és B. ábrán* látható, ahol fehér és fekete részecskék észlelhetők. A természetes színű NAT Pink és NAT Green bevonatok lézerrel kezelt felületén nincs hasonló jelenség (*21.C és D ábra)*. Az így kapott forma sokkal élesebb, a felület pedig sokkal simább az ilyen típusú bevonófilmeknél a zavaró részecskék hiánya miatt [**K21**].

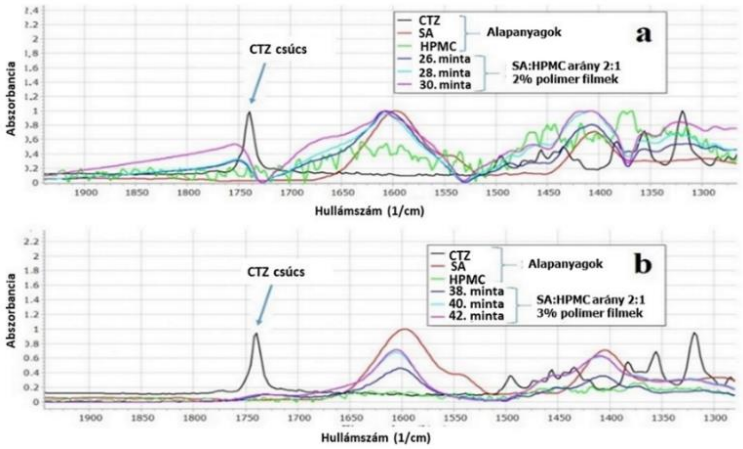


***21. ábra:** Excimer lézerrel kezelt bevonó filmek: Sepifilm PW Red (A), PW Green (B), Sepifilm Naturally Colored Pink (C) és Green (D). [**K21**]*

4.4. Mucoadhezív/bukkális filmek

*T17. Kémiai kölcsönhatásokat detektáltunk a filmek komponensei között, amelyek többnyire H-kötések, és bebizonyosodott, hogy ezek a kölcsönhatások meghatározták és befolyásolták a filmek fizikai tulajdonságait, valamint az API felszabadulását, tehát a további fejlesztés során fontos figyelembe venni. A GLY mennyisége nemcsak a filmek fizikai tulajdonságait és stabilitását befolyásolta (sok paraméter mellett), hanem az API kémiai formáját is [**K23, K25**].*

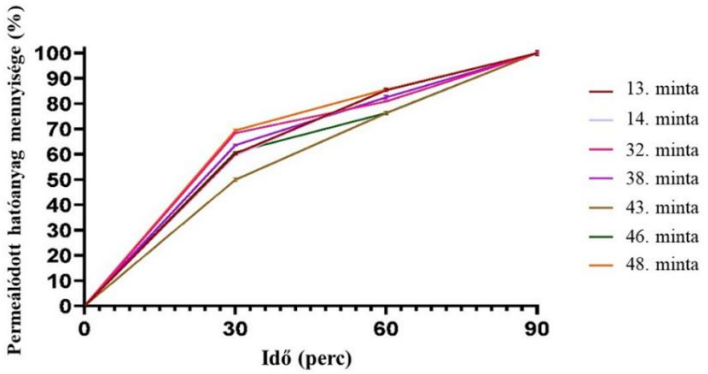
A CTZ karboxilcsoportja 1739 cm^{-1}-nél éles csúcsként detektálható az FT-IR spektrumon (*22. ábra*). A filmek spektrumain azonban ez a csúcs eltolódott és eltűnt a polimer koncentrációjától függően. Ez a jelenség annak köszönhető, hogy erős kölcsönhatás (hidrogénkötés) alakul ki a CTZ karboxilcsoportja és a SA/HPMC és a GLY OH csoportja között [**K23**].



***22. ábra:** A haló-és segédanyagok egyedi FT-IR spektrumai és (a): 2%-os és (b): 3%-os polimer filmek FT-IR spektrumai*

*T18. A polimer filmek permeációs vizsgálatát sikeresen alkalmaztuk TR146 bukkális sejtvonalon, hogy in vitro körülmények között modellezzük az API sejteken való áthaladásának kinetikáját és mennyiségét, amely a szisztémás keringésbe kerülés után azonnal képes kifejteni hatását. A bukkális filmekből a hatóanyag sejteken keresztüli transzportja lineáris volt és kellő mennyiség átjutott, 30 perc alatt több mint 60% **[K24]**.*

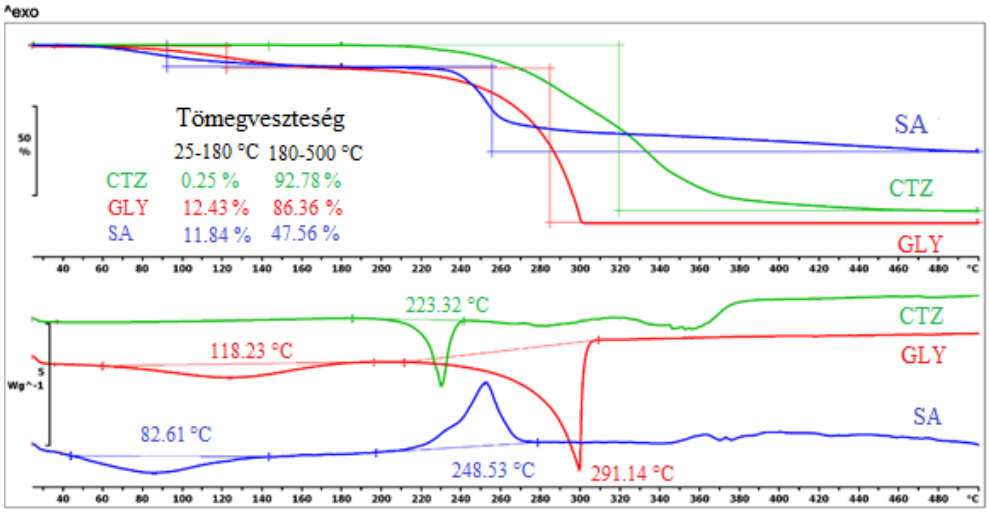
A legtöbb filmből a hatóanyag lineáris transzport sebességgel haladt át a sejteken, amint az a *23. ábrán* is látható. A 43. minta kivételével minden filmnél gyorsabb volt a permeáció sebessége az első 30 percben, ezután a hatóanyag átjutása lelassult. A CTZ oldódása és transzportja minden filmből stabil volt [**K24**].



23. ábra:** CTZ-tartalmú bukkális filmek TR146 sejtvonalon mért permeabilitási görbéi az idő függvényében **[K24]

*T19. A polimer filmek 70 ºC hőmérsékletig termikusan stabilak, tehát a formulálás során a száradáshoz szükséges időt lerövidíthetjük, ezáltal előállítás sebességét jelentősen felgyorsíthatjuk **[K25]**.*

A termikus tulajdonságok vizsgálatát az alapanyagok jellemzésével kezdtük (*24. ábra*). A bomlási folyamatok jellemzően 75 °C-tól indultak meg. A TGA görbék azt mutatják, hogy a filmképző polimer tömegvesztesége 180 °C-ig 11,84%. A GLY esetében a tömegveszteség 180 °C-ig kb. 12%. A CTZ tömegveszteségi görbéje azt mutatja, hogy a bomlás csak 200 °C felett indul meg, így a CTZ termostabil API-nak mondható, így a 70 °C-os előállítási hőmérsékleten minden komponens termikusan stabil [**K25**].



***24. ábra:** Az alapanyagok termikus tulajdonságainak bemutatása TGA és DSC görbéken **[K25]**.*

V. AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI RELEVANCIÁI

1. Polimer filmek anyagtudományi és mechanikai karakterizálása

A polimer filmek előállítási körülményeinek optimalizálása (preformulációs vizsgálatok) fontos mind a kutatás, mind a fejlesztés szempontjából. Különböző filmképző polimereket (Metolose, HPC, HPMC, EC) vizsgáltunk és értékeltünk részletesen, ill. **a lágyító szerepét tanulmányoztuk** (típusa, mennyisége, stb.) a **megfelelő szakítási szilárdságú filmek előállítása** szempontjából. **Nedvesedési peremszög és a felületi szabad energia meghatározásával** jellemeztük a kialakult film makroszkópikus sajátságát, a **szubmolekuláris szerkezet változásait, az öregedési folyamatokat pedig PALS vizsgálatokkal** kívántuk jellemezni. **Kutatásainkkal hidat kívántunk képezni** a molekuláris szintű szerkezetvizsgálat (PALS, DSC, FT-IR) és a makroszkópos gyógyszergyártási paraméterek (szakítószilárdság, préselhetőség, száradási idő, stb.) között.

Legfontosabb említésre méltó eredmények:

A PEG 400 és PEG 2000 lágyítókra vonatkozó megállapítások:

- Optimális koncentráció meghatározása: A PEG 400-nál azonosított 20–33,3% közötti töréspont kijelöli a technológiai optimumot. Gyakorlati haszna, hogy elkerülhető a felesleges segédanyag-felhasználás (költségcsökkentés), és megelőzhető a "túllágyítás", ami nem kívánt változásokat eredményezne.
- Fázisszeparáció elkerülése: A DSC vizsgálattal kimutatott "szabad" PEG jelenléte figyelmeztetés a gyártónak: ezen koncentráció felett a lágyító kiválhat a filmből, rontva az esztétikumot és a stabilitást.

A PALS vizsgálatok:

- Stabilitási előrejelzés: A PALS vizsgálatokkal kimutatott öregedési folyamatok (szabad térfogat változása) segítik a lejárati idő pontosabb meghatározását.

A DSC-TG vizsgálatok és a mechanikai tesztek eredményei:

- Termikus stabilitás: Termoanalitikai vizsgálatokkal (DSC, TG-MS) kimutattuk, hogy a filmképző polimerekből készült filmek (Klucel LF és MF, EC 45) körülbelül 200 C-ig stabilak maradtak.
- Szakítási szilárdság: A Metolose polimer mellett PEG 2000 lágyítót tartalmazó filmek esetében az erő és a munka értéke a tárolás során jelentősen megváltozott, de az 1% és 2% lágyítót tartalmazó minták szakítási görbéinek alakja az értékek jelentős változása ellenére is hasonló maradt (4 hétig exszikkátor).

A dimenhidrinát kristályok filmbevonására vonatkozó megállapítások:

- Közvetlen tablettázhatóság: A bevonat javítja a rosszul préselhető és rosszul folyó kristályok folyási paramétereit. Ezzel megspórolható egy külön granulálási lépés, ami jelentős idő- és energia-megtakarítás.
- Érzékszervi javulás: A minimális segédanyaggal elért íz- és szagfedés növeli a beteg-együttműködést (patient compliance), különösen kellemetlen ízű hatóanyagoknál.
- Védőfunkció: A bevonat fizikai gátat képez a fénnyel és a nedvességgel szemben, így a stabilitás fokozódik.

Az etil-cellulóz (EC) alapú rendszerek eredményei:

- Módosított hatóanyagleadás (MR): Az 1%-os lágyító tartalommal készített EC filmek pontosan paraméterezhető diffúziót tesznek lehetővé. Ez alapvető a nyújtott hatóanyag-leadású (sustained release) készítményeknél a vérszint-ingadozások elkerülése érdekében.

Összegezve:

- **Gyakorlati haszon:** A lágyítók (PEG 400, PEG 2000) ideális koncentrációjának ismerete (pl. az 1%-os "optimális érték" az EC filmeknél), amivel elkerülhető a filmek öregedése, repedezése vagy tapadása.
- **Innovációs érték:** A PALS (pozitron annihiláció) alkalmazása a polimerek "szabad térfogatának" mérésére lehetővé teszi a filmek öregedésének és vízfelvételének előrejelzését olyan pontossággal, amire a hagyományos mechanikai tesztek nem képesek.
- **Ipari relevancia:** A dimenhidrinát kristályok bevonásával elért folyásjavulás lehetőséget ad a közvetlen tablettázási technológiák alkalmazására, csökkentve a gyártási lépések számát.

2. Gyógyszeres pelletek bélnedvben oldódó bevonattal

A gyógyszerleadás sebességének, helyének vagy időtartama szabályozásának egyik lehetősége **bevont multipartikuláris pelletek** alkalmazása (pH-függő oldódás, diffúziós film stb.).

A bevont pelletek **filmvastagságát először képelemző mérések eredményeiből** határoztuk meg. Ezt követően megállapítottuk, hogy **a Raman-spektrometria alkalmas módszer a filmvastagság mérésére**, mely más módszerekhez képest csak rövid időt vesz igénybe.

A bevont pelletek DSC analízise során kapott **exoterm csúcs**ról XRPD és fűthető tárgyasztalú polarizált fénymikroszkóppal egyaránt **bebizonyítottuk**, hogy a jelenség hátterében **a filmbevonatban jelen lévő amorf diltiazem HCl rekrisztallizációs folyamata áll**. Ennek ismerete különösen fontos a vízoldékony hatóanyagot tartalmazó pelletek vizes diszperziós filmbevonása esetén.

Összegezve:

- **Gyakorlati haszon:** A Raman-spektroszkópia mérési távolságának (8 mm) optimalizálása és az NMR-alapú XRPD kalibráció lerövidíti a gyártásközi ellenőrzés idejét. Ez a "Real Time Release Testing" (valós idejű felszabadítás) alapfeltétele.
- **Innovációs érték:** Két komplex analitikai módszer (NMR és XRPD) közötti matematikai összefüggés felállítása, amely lehetővé teszi, hogy egy bonyolult mérést egy egyszerűbb, de ugyanolyan pontos rutinméréssel váltsunk ki.
- **Ipari relevanciája:** A vizes diszperziós bevonás során fellépő rekrisztallizáció (Diltiazem HCl) monitorozása garantálja a termék minőségét és megelőzi a selejtgyártást.

3. Lézertechnológia alkalmazása a gyógyszer-azonosításban

Külön izgalmas területnek említhetem, hogy **új, hatékony, egyedi lézeres jelölési módot dolgoztunk ki** filmbevonatú tablettákra vonatkozóan, melynek célja egyrészt **a készítmény azonosíthatóságának biztosítása**, másrészt pedig a **gyógyszerhamisítás elleni védelem** területén is kiválóan alkalmazható.

Megállapítottuk, hogy az UV 193 nm **ArF excimer lézer felhasználhatósága csak a TiO2 mentes bevonatokra korlátozódik,** mivel az ablációs küszöbértéke nem haladja meg ezen segédanyag ablációs küszöbértékét.

A **femto lézer** nagyobb ismétlési frekvenciája, **gyorsabb és hatékonyabb kódolást tesz lehetővé,** ami kulcsfontosságú a tömeggyártásban. A **termikus hatások** a

femtoszekundumos tartományban még nagy teljesítmények mellett is **elhanyagolhatóan alacsonyak**.

Különböző bevonóanyagokat teszteltünk és azt tapasztaltuk, hogy **a bevonatok lézerrel való megmunkálását nem csupán a bevonat típusa, hanem a lézer minősége és paraméterezése együttesen határozza meg.**

A tablettákon alkalmazott QR-kódok okostelefonon olvashatók az internetről letöltött QR-kód-leolvasó alkalmazásokkal, az egyetlen követelmény, hogy az alkalmazásnak képesnek kell lennie az „inverz" QR-kód olvasására, ugyanis ebben az esetben a tabletta színes, az ablált rész pedig fehér, éppen ellenkezőleg a megszokott QR-kódokkal.

Összegezve:

- **Gyakorlati haszon:** Az eredmények határvonalat húznak az alkalmazható segédanyagok (pl. TiO_2 problématika) és a lézertechnológiák között. A femtoszekundumos lézerek alkalmazása "hideg ablációt" tesz lehetővé, így a hőérzékeny hatóanyagok sem károsodnak a jelölés során.
- **Innovációs érték:** Bebizonyítottuk, hogy a femtoszekundumos tartományban a hullámhossz már nem kritikus paraméter, ami technológiai szabadságot ad a gépgyártóknak és a gyógyszerfejlesztőknek.
- **Ipari relevancia:** A MHz nagyságrendű frekvencia alkalmassá teheti a technológiát a nagysebességű gyártósorokba való integrálásra.

4. Bukkális film gyógyszerforma biofarmáciai optimalizálása

A preformulációs vizsgálatok során megállapítottuk, hogy kb. **120 N erő elegendő a szájnyálkahártyához való tapadáshoz**, azaz a filmek szakítási szilárdsága nagyobb kell legyen, mint 120 N.

Megvizsgáltuk és maghatároztuk, hogy a filmek szakító szilárdságára milyen hatással van a polimer tartalom, a lágyító koncentrációja, ill. az alkalmazott hatóanyag sajátsága.

Kémiai kölcsönhatásokat detektáltunk a filmek komponensei között, amelyek többnyire H-kötések, és bebizonyosodott, hogy ezek a kölcsönhatások meghatározták és befolyásolták a filmek fizikai tulajdonságait, valamint az API felszabadulását,

In vitro körülmények között TR146 bukkális sejtvonalon modelleztük az API sejteken való áthaladásának kinetikáját. A bukkális filmekből **a hatóanyag sejteken keresztüli transzportja lineáris volt** és kellő mennyiség átjutott, 30 perc alatt több mint 60%

Bár a **CA növelte az API permeációját**, alkalmazása polimer filmekben nem javasolt, mivel **nagymértékben csökkentette a filmek stabilitását.**

Összegezve:

- **Gyakorlati haszon:** A 70 °C-ig terjedő termikus stabilitás igazolása lehetővé teszi a szárítási folyamat gyorsítását, ami növeli a gyártási kapacitást. A citromsav (CA) elvetése a stabilitás érdekében pedig segít a biztonságos összetétel kiválasztásában.
- **Innovációs érték:** A TR146 sejtvonalon végzett permeációs vizsgálatokkal igazolt lineáris transzport (60%/30 perc) bizonyítja a bukkális út létjogosultságát az akut terápiákban (gyors szisztémás hatás).
- **Ipari relevancia:** A molekuláris szintű interakciók (H-kötések) ismerete lehetővé teszi a hatóanyag-kioldódás precíz szabályozását, ami kritikus a szájnyálkahártyán tapadó filmeknél.

VI. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

Az értekezés alapját képező közlemények (K1-K26)

K1. J. Bajdik, K. Pintye-Hódi, Cs. Novák, A. Kelemen, **G. Regdon jr.**, I. Erős:
Indirect methods for determination of the protective effects of coating films on the surface of crystals.
J. Therm. Anal. Calorim. 68, (2) 613-627 (2002) IF: 0,598 Q3 Hiv: 9

K2. J. Bajdik, K. Pintye-Hódi, **G. Regdon jr.**, T. Haasner, P. Szabó-Révész, J. Ulrich, I. Erős:
Effect of coating on the flow, wetting and dissolution for dimenhydrinate crystals.
Hung. J. Ind. Chem. 30, 143-148 (2002) IF: 0,084 Q2 Hiv: -

K3. J. Bajdik, K. Pintye-Hódi, O. Planinšek, **G. Regdon jr.**, R. Dreu, S. Srčič, I. Erős:
Film coating as a method to enhance the preparation of tablets from dimenhydrinate crystals.
Int. J. Pharm. 269, 393-401 (2004) IF: 2,039 D1 Hiv: 19

K4. T. Marek, K. Süvegh, R. Zelkó, **G. Regdon jr.,** K. Pintye-Hódi, A. Vértes:
The effect of plasticizer on the free volume in Metolose systems.
Materials Sci. Forum, 445-446, 325-327 (2004) IF: 0,498 Q2 Hiv: 2

K5. K. Pintye-Hódi, **G. Regdon Jr.**, I. Erős, K. Süvegh, T. Marek, I. Kéry, R. Zelkó:
Metolose–PEG interaction as seen by positron annihilation spectroscopy.
Int. J. Pharm. 313, (1-2) 66-71 (2006) IF: 2,212 Q1 Hiv: 8

K6. T. Marek, K. Süvegh, I. Kéry, R. Zelkó, **G. Regdon jr.,** K. Pintye-Hódi, A. Vértes:
The effect of plasticizer on the ageing of Metolose films.
Rad. Phys. Chem. 76, (1) 165-168 (2007) IF: 0,934 Q3 Hiv: -

K7. **G. Regdon jr**., B. Zsellér, K. Pintye-Hódi:
Physical-chemical investigations of Metolose coating films.
Composite Interfaces 17, 581-594 (2010) IF: 0,573 Q2 Hiv: 1

K8. J. Bajdik, **G. Regdon jr.,** T. Marek, I. Erős, K. Süvegh, K. Pintye-Hódi:
The effect of the solvent on the film-forming parameters of hydroxypropyl-cellulose.
Int. J. Pharm. 301, 192-198 (2005) IF: 2,156 D1 Hiv: 23

K9. M. Gottnek, K. Süvegh, K. Pintye-Hódi, **G. Regdon jr.**:
Effects of excipients on the tensile strength, surface properties and free volume of Klucel® free films of pharmaceutical importance.
Rad. Phys. Chem. 89, 57-63 (2013) IF: 1,189 Q2 Hiv: 9

K10. M. Gottnek, K. Pintye-Hódi, **G. Regdon jr.**:
Tracking of the behaviour of lidocaine base containing hydroxypropylcellulose free films with thermoanalytical method.
J. Therm. Anal. Calorim. 120, (1) 201-208 (2015) IF: 1,781 Q2 Hiv: 3

K11. A. Kelemen, M. Gottnek, **G. Regdon jr.,** K. Pintye-Hódi:
New equipment for measurement of the force of adhesion of mucoadhesive films.
J. Adhesion Sci. Technol. 29, (13) 1360-1367 (2015) IF: 0,863 Q3 Hiv: -

K12. **G. Regdon jr.**, D. Hegyesi, K. Pintye-Hódi:
Thermal study of ethyl cellulose coating films used for modified release (MR) dosage forms.
J. Therm. Anal. Calorim. 108, 347-352 (2012) IF: 1,982 Q2 Hiv: 9

K13. D. Hegyesi, T. Sovány, O. Berkesi, K. Pintye-Hódi, **G. Regdon jr.**:
Study of effect of plasticizer on the structure and surface characteristics of ethylcellulose free films with FT-IR spectroscopy.
Microchemical Journal 110, 36-39 (2013) IF: 3,583 Q2 Hiv: 18

K14. D. Hegyesi, K. Süvegh, A. Kelemen, K. Pintye-Hódi, **G. Regdon jr.**:
Characterization of ethylcellulose free films by positron annihilation spectroscopy and mechanical testing.
Microchemical Journal 115, 47-50 (2014) IF: 2,746 Q1 Hiv: 5

K15. K. Nikowitz, A. Domján, K. Pintye-Hódi, **G. Regdon jr.**:
Multivariate calibration of the degree of crystallinity in intact pellets by X-ray powder diffraction.
Int. J. Pharm. 502, (1-2) 107-116 (2016) IF: 3,649 D1 Hiv: 7

K16. K. Nikowitz, F. Folttmann, M. Wirges, K. Knop, K. Pintye-Hódi, **G. Regdon jr.,** P. Kleinebudde:
Development of a Raman method to follow the evolution of coating thickness of pellets.
Drug. Dev. Ind. Pharm. 40, (8) 1005-1010 (2014) IF: 2,101 Q2 Hiv: 10

K17. T. Sovány, K. Nikowitz, **G. Regdon, jr.**, P. Kása, jr., K. Pintye-Hódi:
Raman spectroscopic investigation of film thickness.
Polymer Testing 28, 770-772 (2009) IF: 1,667 Q1 Hiv: 19

K18. K. Nikowitz, P. Kása jr., K. Pintye-Hódi, **G. Regdon jr**.:
Study of the Preparation of a Multiparticulate Drug Delivery System with a Layering Technique.
Powder Technology 205, 155-159 (2011) IF: 2,080 Q1 Hiv: 19

K19. K. Nikowitz, K. Pintye-Hódi, **G. Regdon jr.**:
Study of the recrystallization in coated pellets - Effect of coating on API crystallinity.
Eur. J. Pharm. Sci. 48, (3) 563-571 (2013) IF: 3,005 Q1 Hiv: 19

K20. K. Ludasi, T. Sovány, O. Laczkovich, B. Hopp, T. Smausz, **G. Regdon jr.**:
Unique laser coding technology to fight falsified medicines.
Eur. J. Pharm. Sci. 123, 1-9 (2018) IF: 3,532 Q1 Hiv: 10

K21. K. Ludasi, O. Laczkovich, T. Sovány, B. Hopp, T. Smausz, **G. Regdon jr.**:
Comparison of Conventionally and Naturally Coloured Coatings Marked by Laser Technology for Unique 2D Coding of Pharmaceuticals.
Int. J. Pharmaceut. 570, 118665 (2019) IF: 4,845 D1 Hiv: 4

K22. K. Ludasi, O. Laczkovich, T. Sovány, B. Hopp, T. Smausz, A. Andrásik, T. Gera, Zs. Kovács, **G. Regdon jr.**:
Anti-counterfeiting protection, personalized medicines – Development of 2D identification methods using laser technology.
Int. J. Pharm. 605, 120793 (2021) IF: 6,510 D1 Hiv: 18

K23. K. Pamlényi, K. Kristó, O. Jójárt-Laczkovich, **G. Regdon jr.**:
Formulation and optimization of sodium alginate polymer film as a buccal mucoadhesive drug delivery system containing cetirizine dihydrochloride.
Pharmaceutics 13, 619 (2021) IF: 6,525 Q1 Hiv: 45

K24. K. Pamlényi, **G. Regdon jr.,** D. Nemes, F. Fenyvesi, I. Bácskay, K. Kristó:
Stability, Permeability and Cytotoxicity of Buccal Films in Allergy Treatment.
Pharmaceutics 14, 1633 (2022) IF: 5,400 Q1 Hiv: 13

K25. K. Pamlényi, K. Kristó, T. Sovány, **G. Regdon jr.**:
Development and evaluation of bioadhesive buccal films based on sodium alginate for allergy therapy.
Heliyon 8, e10364 (2022) IF: 4,000 Q1 Hiv: 16

K26. K. Pamlényi, **G. Regdon jr.,** K. Kristó:
Buccal polymer films as innovative drug delivery systems (advantages, challenges and testing methods).
Gyógyszerészet 68, (1) 16-22 (2024) IF: - - Hiv: -