

**Dr. Diós Péter**

**Úszó hatóanyag-leadó rendszerek preformulációs vizsgálata és optimalizálása gyógyszer technológiai és biofarmáciai paraméterek alapján**

**Módosított hatóanyag-leadású készítmények tervezése**

**Ph.D. értekezés tézisei**



Témavezető:

**Dr. Attila Dévay**

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar  
Gyógyszer technológiai és Biofarmáciai Intézet

Pécs

2016

# 1. Bevezetés

A gyógyszerek alkalmazásának leggyakoribb alkalmazási módja a perorális adagolás, mely egyszerű bevehetőséget biztosíthat és viszonylag alacsony gyártási és terápiás költséggel jár. A perorális adagolásra szánt készítmények elterjedtségét jellemzi, hogy a jelenleg forgalomban lévő készítmények több, mint 50%-a perorálisan adagolt gyógyszer. További előnyük, hogy alkalmazásuk számos esetben magasabb beteg együttműködést (patient compliance) eredményezhet. Az elmúlt évtizedekben a perorális adagolású gyógyszerek egyre nagyobb hányada a fiziológiás viszonyoknak megfelelő biofarmáciai tervezéssel készül. Napjainkban egyre gyakoribbak a módosított hatóanyag-leadású készítmények. Ezek a készítmények speciális segédanyagokat tartalmazhatnak, és/vagy speciális eljárásokkal készülnek azért, hogy a hatóanyag-leadás folyamatát megfelelő módon szabályozzák. A szabályozott hatóanyag-felszabadulású készítmények alkalmazásával szintén növelhető a beteg együttműködés, ugyanis a napi többszöri bevételt a napi egyszeri gyógyszeradagolás válthatja fel. További lehetőség a kontrollált hatóanyag felszabadulásra a helyi hatóanyag-leadás, mely a hatóanyag(ok) hely-specifikus felszívódását, terápiás hatását növelheti meg.

A módosított hatóanyag-leadó rendszereket (Modified Drug Delivery Systems - MDDSs) a hatóanyag felszabadulás ideje és helye szerint csoportosíthatjuk, melyek alapján lehetnek időben – (gyorsított -, nyújtott-, késleltetett- és szakaszos készítmények), térben – (passzívan - és aktívan célzott készítmények), továbbá térben és időben szabályozott rendszerek. A hatóanyag-leadás módosítása az adott terápiás célnak megfelelő fiziológiás viszonyok figyelembe vételével történik, mellyel a hatóanyagok magasabb biohasznosíthatósága érhető el. Abban az esetben, ha a hatóanyag alacsony eliminációs felezési idővel rendelkezik, olyan készítmények kialakítása szükséges, mely a nyújtott hatóanyag kioldódás és ezt követő felszívódás segítségével hosszú terápiás hatást eredményez. Másrésztől egyes akut vagy életmentő helyzetben a hatóanyag lehető leggyorsabban történő felszabadulása szükséges, hogy minél hamarabb megkezdődjön a gyógyszerhatás.

Perorális gyógyszerek alkalmazásával a hatóanyag az alábbi helyeken szabadulhat fel: a szájban, a gyomorban (pl. úszó, expanszív rendszerek), a vékonybélben és/vagy a vastagbélben (pl. intesztinoszolvens, enteroszolvens, célzott vastagbél terápiás rendszerek). A hatóanyag-leadás helye a készítmény megfelelő módosításával szabályozható, mellyel hely-specifikus hatás érhető el. A szájüregi vagy gyomor-specifikus hatóanyag-leadású rendszereknél nem csupán helyi hatással, de a hatóanyag szisztémás hatásával is számolni

kell, míg a vékonybélben felszabaduló hatóanyagok döntőrészt felszívódnak. A vastagbél-specifikus terápiájánál javarészt helyi hatás érhető el, az abszorpció ezen a területen minimális/korlátozott.

Azokat a módosított hatóanyag-leadó készítményeket, melyekben a módosítás a gyomorban tartózkodási idő (retenciós idő) meghosszabbítását célozza, *gasztroretentív* készítményeknek (Gastroretentive Drug Delivery Systems - GRDDSs) nevezzük.

A gasztroretentív készítmények az alkalmazott technológiák szerint négy csoportra bonthatóak:

- expanzív -,
- nagysűrűségű -,
- úszó -,
- mukoadhéziós rendszerek.

- 1) Az expanzív hatóanyag-leadó rendszerek kiterjedésükkel, duzzadásukkal, azaz méretükkel gátolják a pyloruson keresztüli gyomorürülést.
- 2) A nagysűrűségű gasztroretentív készítmények a gyomortest alsó részére ülepednek, így a perisztaltikus mozgás okozta ürüléstől függetlenül tudnak a gyomorban maradni. Megfelelő gasztroretencióhoz a készítmények  $2,5 \text{ g/cm}^3$  átlag sűrűsége szükséges, így magas arányban tartalmaznak nagysűrűségű anyagokat, mint például bárium-szulfátot ( $4,50 \text{ g/cm}^3$ ), cink-oxidot ( $5,61 \text{ g/cm}^3$ ) és/vagy titán-dioxidot ( $4,23 \text{ g/cm}^3$ ).
- 3) Az úszó hatóanyag-leadó rendszereknek nevezzük azon készítményeket, melyek a gyomorba jutástól számított bizonyos időn belül a gyomornedv felületén történő úszásra képesek. Az úszás kialakításának mechanizmusa függ az alkalmazott technológiáktól. Az úszás a készítmények kialakult alacsony átlagsűrűsége ( $\rho < 1,00 \text{ g/cm}^3$ ) révén jön létre, így meghosszabbított gyomorban tartózkodás valamint szabályozottabb hatóanyag felszabadulás jöhet létre.
- 4) A mukoadhéziós készítmények a nyálkahártyához (pl. száj-, gyomor-, intesztinális nyálkahártya) való tapadás következtében tartózkodnak hosszabb ideig az adott nyálkahártya felületen. Ezen rendszereknél mukoadhezív tulajdonságú polimerek alkalmazása engedhetetlen. A gasztroretentív mukoadhéziós rendszerek célja a gyomor nyálkahártya epiteliális felszínéhez való adhézió.

A mukoadhézió egy olyan biofarmáciai megközelítés, ami a fent említett technológiával kombinálható, mellyel kiszámíthatóbb gasztroretenció érhető el.

## 2. Célkitűzések

A disszertáció célja az úszó hatóanyag-leadó rendszerek típusainak, segédanyagainak, alkalmazhatóságának, gyártási lehetőségeinek összefoglalása, továbbá nátrium-alginát alapú mukoadhezív úszórendszerek vizsgálata és kísérletterv alapján történő optimalizálása a metronidazol *Helicobacter pylori* elleni hely-specifikus hatásának növelése céljából.

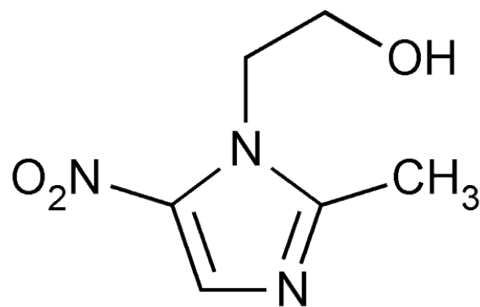
Az úszótabletták előállítását közvetlen préseléses (Direct compressed - DC) technológiával végeztem, mely a gyógyszeripar számára a kisszámú lépés miatt költséghatékony gyártási módszer.

Munkám során célkitűzéseim a következők voltak:

- kismértékben szubsztituált hidroxipropil-cellulóz két típusának (L-HPC 11, L-HPC B1) összehasonlítása mikroszkópos, vízfelvétel, gördülékenységi vizsgálatok eredményei alapján az úszótablettákban lévő szerepük és hatásuk jellemzése érdekében,
- nátrium-alginát reológiai viselkedésének és viszkozitás fokának meghatározása,
- úszótablettákat jellemző úszással kapcsolatos paramétereinek (úszás kezdetéhez szükséges idő, teljes úszási idő, úszási kényszererő) jellemzése, értékelése,
- az úszás és hatóanyag-kioldódás paramétereinek varianciaanalízissel történő kiértékelése,
- metronidazol tartalmú úszótabletták hatóanyag-leadási és úszási paraméterek alapján történő optimalizálása,
- a hatóanyag és segédanyagok lehetséges interakcióinak vizsgálata az optimalizált tabletták összetevőinek alapján DTA és izotermikus stabilitás vizsgálattal,
- *ex vivo* mukoadhéziós vizsgálatok alkalmazása a készítmény nyálkahártyához kötő képességeinek felmérése céljából,
- az optimalizált összetételű tabletták röntgen topográfias képalkotó eljárással való *in vivo* követése,
- nagy felbontású röntgen topográfias képalkotó eljárás alkalmazása a készítmény szerkezetének és úszásának kedvezőbb megjelenítése céljából valamint a tabletták térfogatának, és HU értékeinek és megállapításra az idő függvényében,
- ajánlás kidolgozása az optimalizált *Helicobacter pylori* eradikációs terápiában alkalmazott úszótabletták előállításának műveletére és összetételére.

### 3. Anyagok és módszerek

A metronidazol egy nitroimidazol típusú antibiotikus hatással rendelkező hatóanyag (1. Ábra), mely továbbá rendelkezik antianaerob, amőbaellenes és protozon ellenes hatással. A metronidazol gasztroretentív készítményekben való alkalmazásával a hosszabb kontaktidő következtében kedvezőbb hely-specifikus hatás érhető el a gyomorfekélyt okozó *Helicobacter pylori* microaerofil baktérium ellen.



1. Ábra A metronidazol kémiai szerkezete (1-Hydroxyethyl-2-methyl-5-nitroimidazole; CAS: 443-48-1)

A disszertáció kísérleti részében a következő segédanyagokat használtam:

- nátrium-alginát,
- kismértékben szubsztituált hidroxipropil-cellulóz (L-HPC 11 és L-HPC B1),
- nátrium-hidrogénkarbonát,
- talkum,
- magnézium-sztearát,
- hidrofil kolloid szilícium-dioxid.

A disszertáció kísérleti részében két kísérlettervet dolgoztam ki és alkalmaztam.

- I. Előzetes vizsgálatok célja az L-HPC 11, L-HPC B1 és 1:1 arányú keverékének és nátrium-alginát úszótablettákra gyakorolt hatásainak feltérképezése. Az elővizsgálatokat 3-szintű lap-középpontú kompozíciós faktorterv szerint hajtottam végre, melyben két faktor a kísérleti paraméterekre való befolyásoló hatását vizsgáltam. A nátrium-alginát mennyiségi arányát ( $X_1$ ) numerikus faktornak, az alkalmazott L-HPC típusát kategorikus faktornak választottam ( $X_2$ ).

A faktorok mennyiségi arányokat jellemeztek százalékban kifejezve az úszótabletták összetételében. Minden tablettát 150 mg paracetamol modell hatóanyagot tartalmazott és állandó mennyiségi arányú segédanyagokat, melyek a tablettázhatósághoz vagy pezsgő hatáshoz járultak hozzá. A kísérleti összetételt az **1. Táblázat** mutatja. A kísérletben vizsgált függő változók a következők voltak: úszás kialakulásához szükséges idő, teljes úszási idő, maximális úszási kényszererő, duzzadási kapacitás és hatóanyag kioldódás.

**1. Táblázat** Az elővizsgálat központi kompozíciós mátrixa

Minta szám	Nátrium-alginát, $X_1$ (%)	L-HPC 11, $X_2$ (%)	Minta szám	Nátrium-alginát, $X_1$ (%)	L-HPC B1, $X_2$ (%)	Minta szám	Nátrium-alginát, $X_1$ (%)	L-HPC 11:B1, $X_2$ (%)
PFS01	0,50	0,50	PFS10	0,50	0,50	PFS19	0,50	0,50
PFS02	35,15	0,50	PFS11	35,15	0,50	PFS20	35,15	0,50
PFS03	0,50	25,00	PFS12	0,50	25,00	PFS21	0,50	25,00
PFS04	35,15	25,00	PFS13	35,15	25,00	PFS22	35,15	25,00
PFS05	0,50	12,75	PFS14	0,50	12,75	PFS23	0,50	12,75
PFS06	35,15	12,75	PFS15	35,15	12,75	PFS24	35,15	12,75
PFS07	17,82	0,50	PFS16	17,82	0,50	PFS25	17,82	0,50
PFS08	17,82	25,00	PFS17	17,82	25,00	PFS26	17,82	25,00
PFS09	17,82	12,75	PFS18	17,82	12,75	PFS27	17,82	12,75

II. A nátrium-alginát alapú úszótabletták optimalizálásához központi kompozíciós kísérlettervet használtam, melyben három numerikus faktort alkalmaztam: a nátrium-alginátot ( $X_1$ ), az L-HPC B1-et ( $X_2$ ) és a nátrium-hidrogénkarbonátot ( $X_3$ ). A faktorokat három szinten vizsgáltam. Minden tablettát 250 mg metronidazol és állandó mennyiségi arányú tablettázási segédanyagot tartalmazott. A faktorok mennyiségi arányokat jellemeztek százalékban kifejezve az úszótabletták összetételében. A kísérleti elrendezést a **2. Táblázat** mutatja. A kísérletben a függő változók a következők voltak: úszás kialakulásához szükséges idő, maximális úszási kényszererő, 100 mg-ra vonatkoztatott maximális úszási kényszererő, maximális úszási kényszererő eléréséhez szükséges idő és hatóanyag kioldódás.

## 2. Táblázat Az optimalizálás központi kompozíciós mátrixa

Minta szám	Nátrium-alginát, $X_1$ (%)	L-HPC B1, $X_2$ (%)	NaHCO <sub>3</sub> , $X_3$ (%)	Teljes tabletta tömeg (mg)
MF01	5,00	30,00	8,00	463,82
MF02	15,00	30,00	8,00	569,48
MF03	5,00	45,00	8,00	642,67
MF04	15,00	45,00	8,00	865,05
MF05	5,00	30,00	13,00	511,25
MF06	15,00	30,00	13,00	642,67
MF07	5,00	45,00	13,00	737,46
MF08	15,00	45,00	13,00	1046,03
MF09	5,00	37,50	10,50	569,48
MF10	15,00	37,50	10,50	737,46
MF11	10,00	30,00	10,50	538,79
MF12	10,00	45,00	10,50	796,18
MF13	10,00	37,50	8,00	603,86
MF14	10,00	37,50	13,00	686,81
MF15	10,00	37,50	10,50	642,67

Az optimalizálás kritériumai a következők voltak:

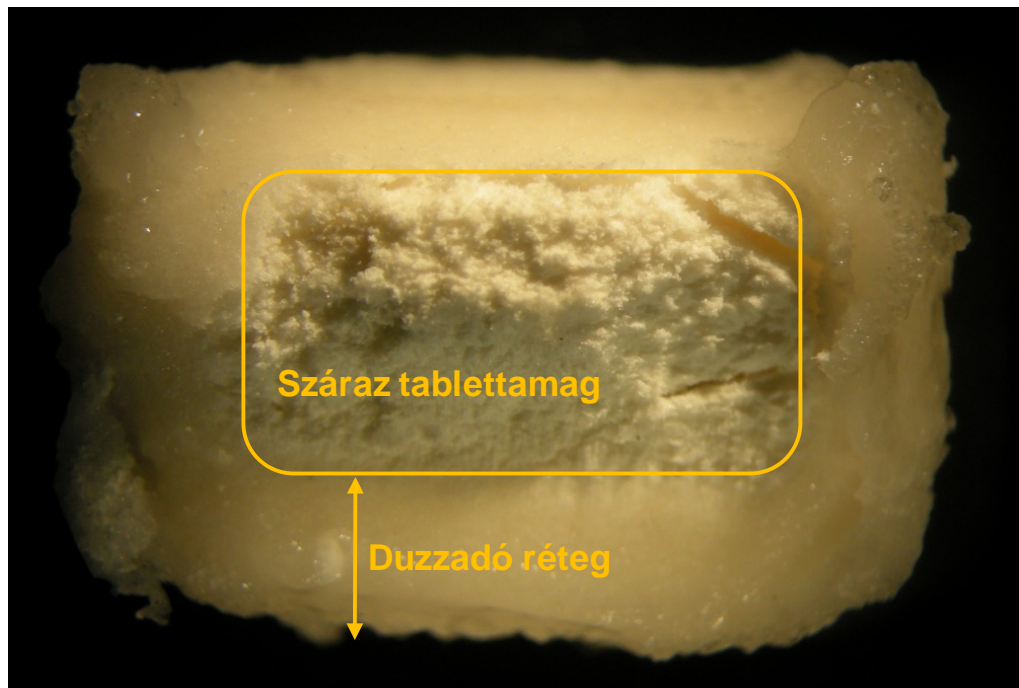
- a vizsgált segédanyagok (nátrium-alginát, L-HPC B1, nátrium-hidrogénkarbonát) mennyiségének minimalizálása,
- az úszási paraméterek javítása: úszás eléréséhez szükséges idő csökkentése ( $t_{lag}$ ), úszási kényszererők növelése ( $F_{max}$  és  $F_{max/100mg}$ ),
- az első 30 percben a kioldódott hatóanyag mennyiségének növelése, majd a továbbiakban csökkentése.

## 4. Eredmények és megbeszélésük

### 4.1. Elővizsgálatok

Az elővizsgálatokból az alábbi következtetéseket állapítottam meg:

- az úszótabletták úszási-, duzzadási-, és hatóanyag kioldódási paramétereit a nátrium-alginát ( $X_1$ ) mennyisége nagyban befolyásolta,
- kis mennyiségű mátrixképző polimer (nátrium-alginát – 0,5 %) alkalmazásakor az L-HPC gyors dezintegrációt eredményezett,
- 17,82 és 35,15 % közötti nátrium-alginát magas duzzadási képességeket (**2. Ábra**) és úszáshoz szükséges - és teljes úszási időt mutatott valamint nagymértékben nyújtott hatóanyag-leadást (**3. Ábra**),

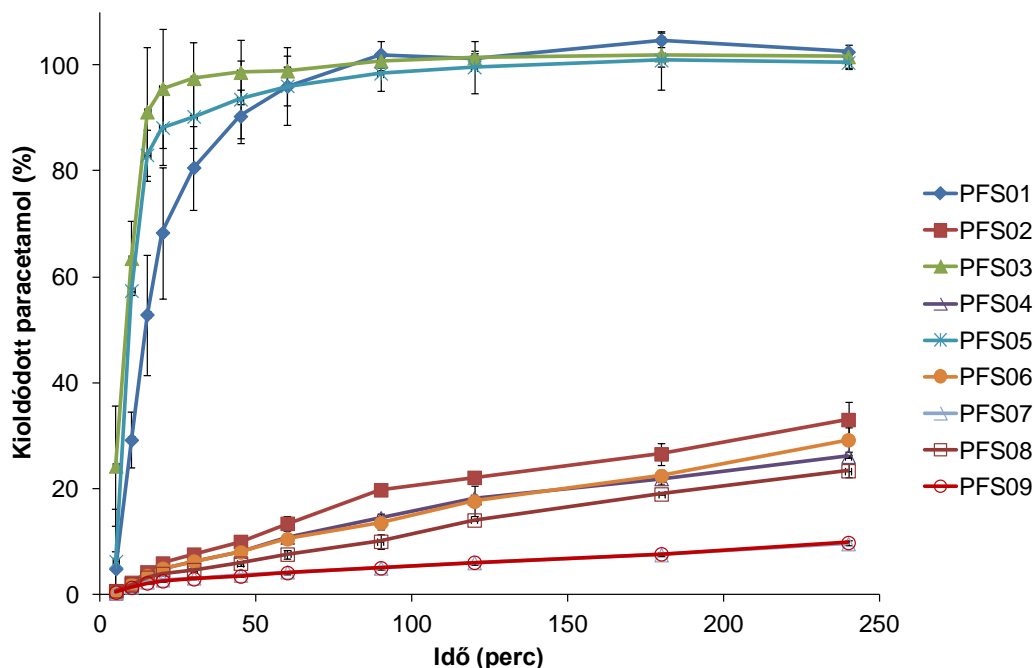


**2. Ábra** PFS04-es úszótabletta keresztmetszeti képe 4 órás kioldódás vizsgálat után  
(nátrium-alginát: 35,15 %; L-HPC 11: 25,0 %)

- az L-HPC mint numerikus faktor több paraméter értékelésekor mutatott szignifikáns hatást,
- a kategorikus faktor kizárólag a kioldódás vizsgálat 45 perc utáni részében volt szignifikáns, így megállapítható, hogy a két L-HPC közötti eltérés néhány esetben szignifikáns lehet, de nem okoz jelentős eltéréseket,



- a preformulációs vizsgálatok (pl. gördülékenység, vízfelvétel, tömöríthetőség) eredményei alapján az optimalizációs kísérletekben az L-HPC B1-et használtam.



**3. Ábra** A paracetamol L-HPC 11-et tartalmazó úszótablettákból való kioldódása az idő függvényében

- az úzás eléréséhez szükséges idő vizsgálata kimutatta, hogy a 8 % nátrium-hidrogénkarbonát tartalom emelése szükséges a gyorsabb úzás eléréséhez,
- a nátrium-alginát és L-HPC vizsgált koncentráció intervalluma túl szélesnek bizonyult, így további beállítás vált szükségessé kedvezőbb úzási, duzzadási és kioldódási tulajdonságokkal rendelkező úszótabletták kialakítása céljából.

## 4.2. Optimalizáció

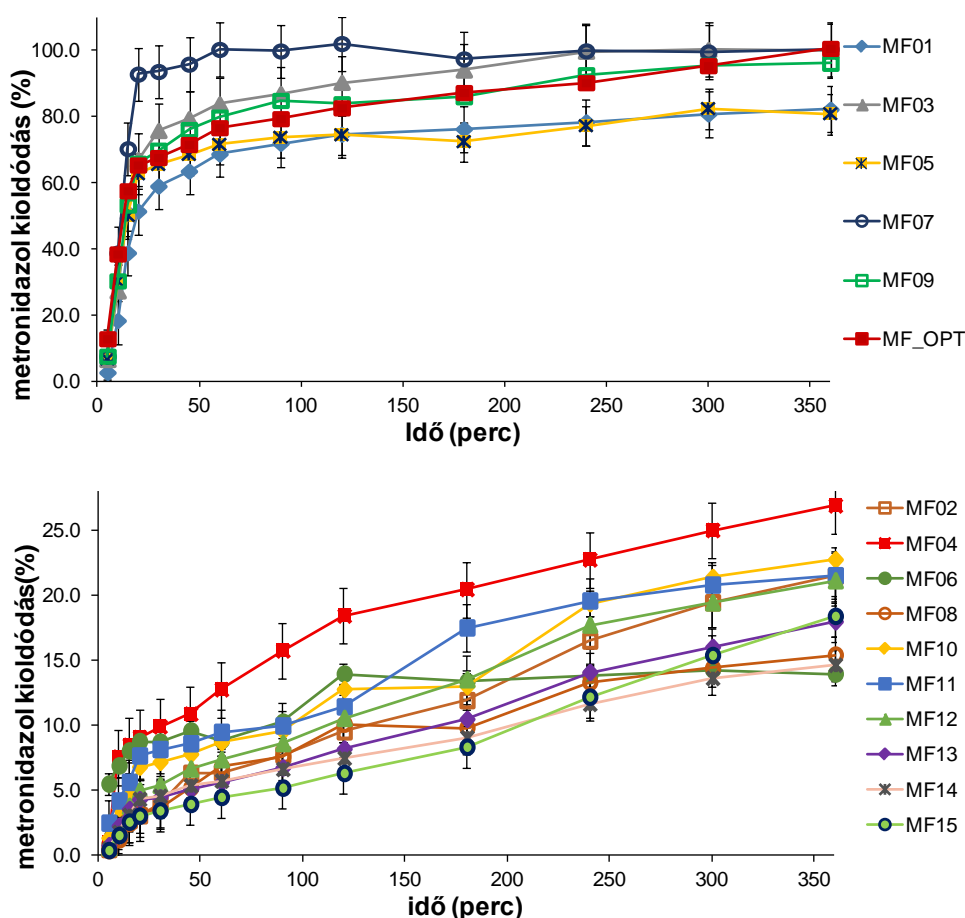
Az előzetes vizsgálat eredményei alapján az optimalizáció faktorait és koncentráció intervallumát a következőképpen alakítottam: nátrium-alginát ( $X_1$ ) 5,0-15,0 %, L-HPC B1 ( $X_2$ ) 30,0-45,0 % és a nátrium-hidrogénkarbonát ( $X_3$ ) 8,0-13,0 %.

A kísérleti elrendezésben az úzás eléréséhez szükséges idők alacsony voltak, 9 összetétel tablettái már 1 percn belül úsztak. Az értékelés során a nátrium-alginát, az L-HPC B1 és az L-HPC B1 és nátrium-hidrogénkarbonát lehetséges interakciója mutatott szignifikáns viselkedést ( $p < 0,01$ ). Az utóbbi jelenségnek a magyarázatát az L-HPC hidratáció elősegítése adhatja. Az MF07 tabletták úszása alakult ki a legrövidebb idő alatt, mely 5,0 %

nátrium-alginátot ( $X_1$ : -1), 45,0 % L-HPC B1-et ( $X_2$ : +1) és 13,0% nátrium-hidrogénkarbonátot ( $X_3$ : +1) tartalmazott. A nátrium-alginát növelésével az úszás lassabban alakult ki a lehetséges koherensebb mátrix struktúra kialakítása miatt.

Az úszási kényszererő vizsgálat eredményei magas maximális kényszererőt, és 100 mg-onkénti maximális kényszererőt mutattak. A legmagasabb maximális úszási erőt a MF07 esetében tapasztaltam, melynek értéke  $26,64 \pm 1,18$  mN volt ( $26,64 \pm 1,18$  mN =  $2716,52 \pm 120,32$  mg „resultant weight”).

Az *in vitro* kioldódás vizsgálatot az optimalizációs kísérlet sorozatban 6 óráig végeztem el, melynek eredményét a **4. Ábra** mutatja.



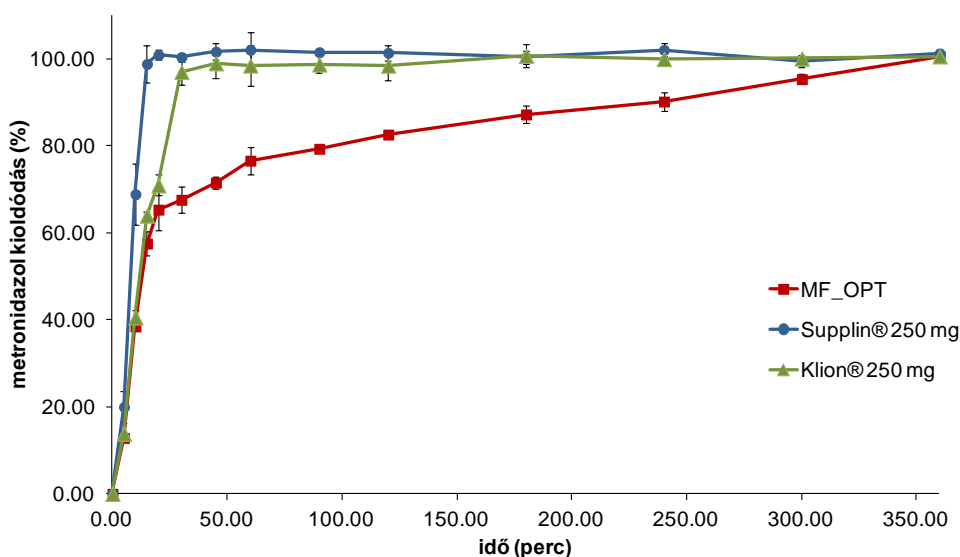
**4. Ábra** A metronidazol kioldódása az optimalizációs kísérlet úszótablettáiból

A leggyorsabb kioldódást az MF07 tablettái mutatták (nátrium-alginát: 5,0 %, L-HPC B1: 45,0 %, nátrium-hidrogénkarbonát: 13,0 %), melyből a hatóanyag teljes mennyisége 60 perc után szabadult fel. Azok a készítmények melyek 5,0 %-nál több nátrium-alginátot (10,0 vagy 15,0 %) tartalmaztak, maximálisan  $26,87 \pm 1,05$  % hatóanyagot szabadítottak fel az első

6 órában. A metronidazol tartalom minimum 80-82 %-a oldódott ki az 5,0 % nátrium-alginát tartalmú úszótablettákból (MF01, MF05).

Az optimalizációs kritériumoknak megfelelően meghatároztam az optimálisnak tekinthető összetételt, melynek összetétele a következőképpen alakult: 5,0 % nátrium-alginát, 38,63 % L-HPC B1 és 8,45 % nátrium-hidrogénkarbonát. Az optimalizációt a Design Expert 7.0.0 szoftver segítségével végeztem.

Az optimálisnak ítélt összetétel (MF\_OPT) kioldódását két nem-úszó 250 mg metronidazol tartalmú forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező készítménnyel hasonlítottam össze. Az összehasonlító kioldódás vizsgálatot az **5. ábra** mutatja.



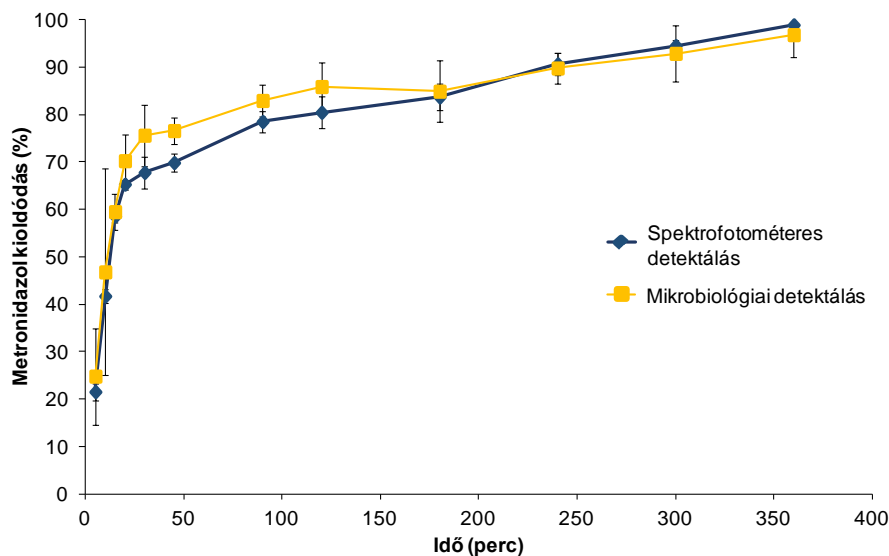
**5. Ábra** Az optimálisnak ítélt (MF\_OPT) és két nem-úszó forgalomban lévő készítmény összehasonlító kioldódás vizsgálata

MF\_OPT kioldódása bifázisos hatóanyag felszabadulási profilt mutatott, mely alatt a készítményből a hatóanyag kezdetben gyors (~60 %) majd nyújtott (~40 %) módon oldódott ki. A bifázisos gasztroretentív készítményként kedvezőbb lokális biohasznosíthatóság érhető el az összehasonlításban szereplő két nem-úszó készítményéből történő gyors hatóanyag-leadással szemben. Az MF\_OPT összetételű tabletták további előnye, hogy kiemelkedően magas úszási kényszererőt fejtettek ki.

Az MF\_OPT úszótabletták összetételében rejlő lehetőségek felfedése miatt az optimálisnak talált összetétellel a továbbiakban az alábbi vizsgálatokat végeztem el: mikrobiológiailag detektált kioldódás -, fizikai interakció -, *ex vivo* mukoadhéziós vizsgálat és *in vivo* képképzés.

Az MF\_OPT úszótabletták *in vitro* farmakológias hatásának időbeli alakulásának demonstrálására a kioldódott metronidazol mikrobiológiai inhibíciós vizsgálatát végeztem el.

A spektrofotometriás detektálással végzett metronidazol kioldódást összehasonlítottam a mikrobiológiailag detektált kioldódással (**6. Ábra**). Az FDA által jóváhagyott modell-független értékeléssel, a különbözőségi és hasonlósági faktorokkal jellemeztem a két detektálás közötti feltételezett hasonlóságot. Bioekvivalencia vizsgálatok értékelésénél a két kioldódási profil hasonlónak mondható amennyiben a különbözőségi faktor ( $f_1$ ) 15-nél alacsonyabb vagy a hasonlósági faktor értéke ( $f_2$ ) 50-100 közötti. A két módszerrel detektált kioldódás hasonlónak mutatkozott ( $f_1=5,23$ ;  $f_2=66,61$ ).



**6. Ábra** Az MF\_OPT metronidazol kioldódás vizsgálatának spektrofotométeres és mikrobiológiai detektálásának összehasonlítása

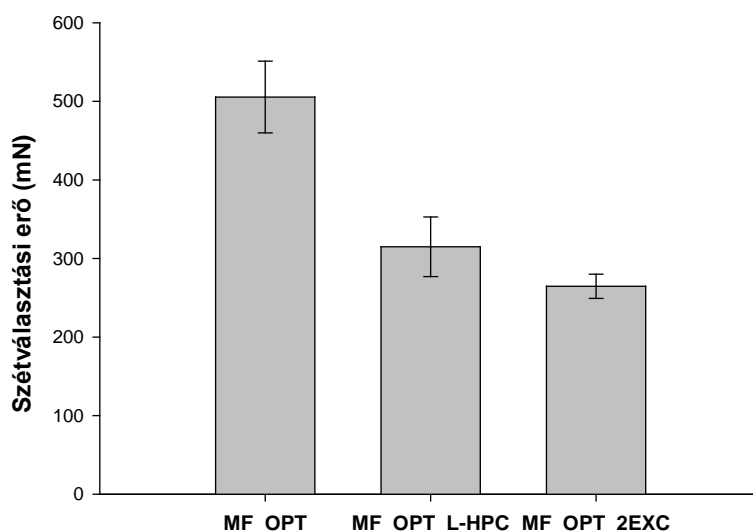
Az MF\_OPT lehetséges mukoadhézív tulajdonságait, az mukoadhéziós vizsgálatok közül a szakirodalomban két leggyakrabban alkalmazott módszerrel tanulmányoztam: *ex vivo* szétválasztási erő - (detachment force studies) és *ex vivo* reológiai mukoadhéziós vizsgálattal (rheological mucoadhesion studies).

A szétszakítási erő vizsgálatot az MF\_OPT és három referencia tablettával hajtottam végre. L-HPC B1-t nem tartalmazó (MF\_OPT\_L-HPC), nátrium-alginátot nem tartalmazó és L-HPC B1-et, nátrium-alginátot nem tartalmazó tabletták (MF\_OPT\_EXC) szolgáltatták az összehasonlítást, referenciát.

Az *ex vivo* szétszakítási erő vizsgálat eredményét a **7. Ábra** oszlopdiagram mutatja. MF\_OPT tabletták kiemelkedően magasabb erő értékeket ( $505,49 \pm 45,62$  mN) mutattak, mint az MF\_OPT\_L-HPC ( $314,91 \pm 37,88$  mN) vagy MF\_OPT\_EXC tabletták ( $264,68 \pm 15,42$  mN).

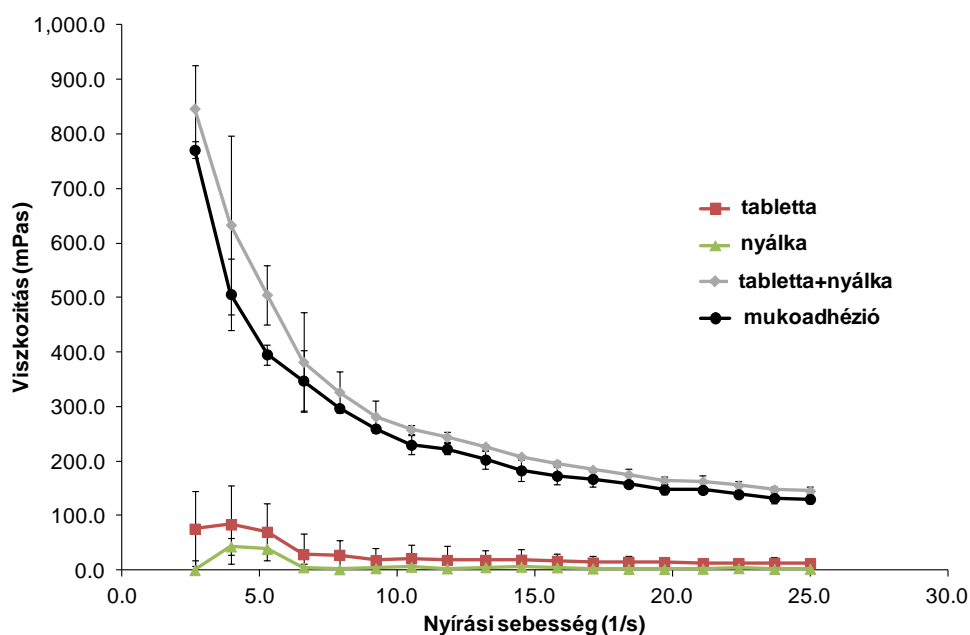
Az L-HPC B1-et nem tartalmazó tabletták esetében is magasabb volt a felülethez való kötődés, mint a két polimert nem tartalmazó tabletták esetén. A kísérlet rámutatott, hogy a

gél képző polimer és a gyors vízfelvételű dezintegráns között lehetséges szinergista kölcsönhatás alakulhatott ki, mely megnövelhette az *ex vivo* mukoadhéziót.

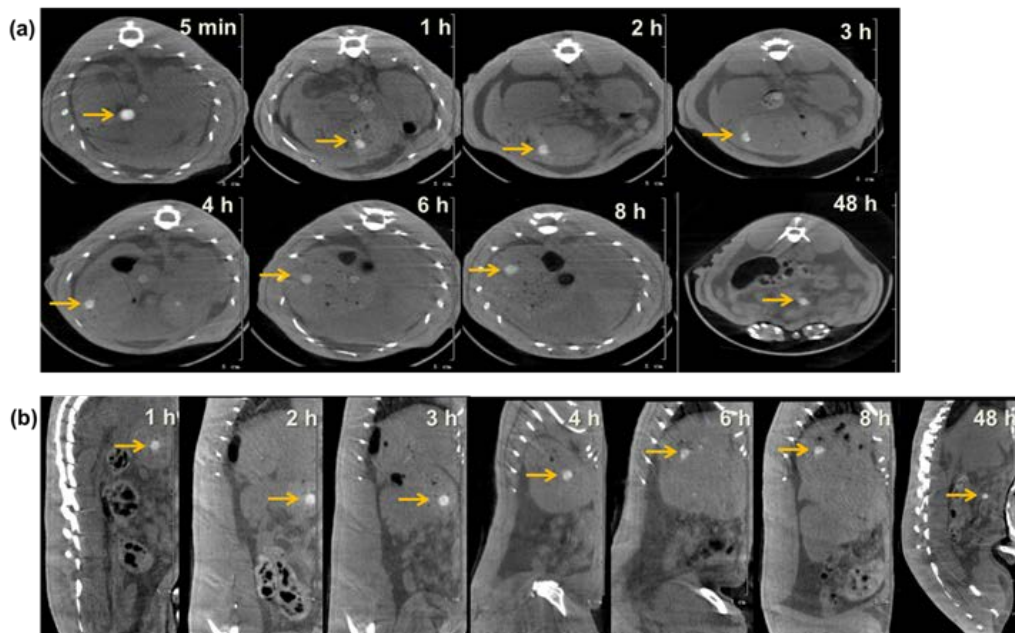


**7. Ábra** Az MF\_OPT tablettákon végzett szétválasztási erő *ex vivo* mukoadhéziós vizsgálat eredménye (5,0 % nátrium-alginát, 38,63 % L-HPC B1, 8,45 % nátrium-hidrogénkarbonát)

Az *ex vivo* reológiai mukoadhéziós vizsgálatnál alacsony viszkozitás értékeket mértem a 3%-os nyák - ( $7,63 \pm 1,24$  mPas) és MF\_OPT tablettá szuszpenzió ( $27,57 \pm 23,22$  mPas) esetében. A tablettá anyaga és a nyák keverékének viszkozitás értékei jelentős emelkedést mutattak ( $846,89 \pm 78,25$  mPas  $2,63$  1/s-nál). A tablettá anyaga és nyák keveréke plasztikus folyásgörbére jellemző reológiai viselkedést mutatott (**8. Ábra**).



**Fig. 8.** A reológiai mukoadhéziós vizsgálat eredménye (tablettá – 3 % nátrium-alginát és L-HPC B1-re számolt porított MF\_OPT oldata, nyálka – 3 %-os nyák szuszpenzió)



**9. Ábra** 10 % bárium-szulfáttal jelölt MF\_OPT tabletták röntgen topográfiai képalkotó vizsgálata különböző időpontokban keresztmetszeti (a) és nyílrányú síkban (b) (tabletták helyét a nyilak jelölik)




A felvételeken (**9. Ábra**) látható, hogy az MF\_OPT tabletták képesek voltak a gyomorban maradni 8 órán keresztül. Nagyfelbontású röntgen topográfiai technika (**10. Ábra**) sárga színskálával mutatja a tabletták kijelölt voxeleit (VOI - voxel of interest), a szürke színskálával a háttér kijelölt voxeleit. A technika alkalmazásával lehetőség nyílik a tabletták paramétereinek *in situ* követésére beleértve a szétesést, a gázképződést, duzzadást.



**10. Ábra** Az MF\_OPT tabletták helyzetét a 8. órában (A: A tabletták azonosítása hagyományos röntgen topográfiai módszerrel, B: A tabletták azonosítása és kvantifikálása nagyfelbontású röntgen topográfiai technikával, két külön szín spektrum alkalmazásával)

## 5. Az eredmények összefoglalása

Az előzetes - és az optimalizációs kísérletek alapján a disszertációs munkám új eredményei a következők:

1. A nagy viszkozitás fokú nátrium-alginátot koncentrációjától függően alkalmasnak találtam úszótabletták anyagaként alkalmazható mátrix polimerként gyors és nyújtott hatóanyag-leadás elérésére.
2. Az L-HPC 11 és B1 közötti különbség nem bizonyult jelentősnek a formulációs vizsgálatoknál, míg az *in vitro* preformulációs vizsgálatoknál nagyobb mértékű különbségeket lehetett kimutatni. A kedvezőbb gördülékenységi és tömöríthetőségi tulajdonsága az L-HPC B1-t alkalmaztam az optimalizációs összetételekben.
3. A szignifikáns statisztikai hatásokat a **3. Táblázat** és **4. Táblázat** mutatja. A  jelzés szignifikáns viselkedésre ( $p < 0.05$ ), a  jelzés egy lehetséges tendenciára ( $p < 0.10$ ) és a  jelzés pedig a szignifikancia hiányára utal.
4. Kiemelkedően magas úszási kényszererőket és gyors felúszási időket mértem az optimalizációs kísérletsorozat tablettái esetén.
5. Az optimalizációs kritériumoknak megfelelően megterveztem az optimálisnak ítélt készítmény faktoroknak megfelelő összetevőit:
  - 5.0 % nátrium-alginát ( $X_1$ ),
  - 38,63 % L-HPC B1 ( $X_2$ ),
  - 8,45 % nátrium-hidrogénkarbonát ( $X_3$ ).
6. Az optimális összetétel tablettái ígéretes úszási és kioldódási tulajdonságokat mutattak: rövid úszás eléréséhez szükséges idő ( $t_{lag} = 13,25 \pm 0,50$  s), magas maximális úszási kényszererő ( $F_{max} = 12,75 \pm 1,87$  mN) továbbá bifázisos kioldódási profil.
7. Nagymértékű hasonlóságot mutatott a metronidazol kioldódásának két különböző módszerrel történt detektálása ( $f_1 = 5,231$ ;  $f_2 = 66,613$ ).
8. A fizikai stabilitás és DTA vizsgálatok nem mutattak ki interakciót a metronidazol és a segédanyagok között.
9. A két leggyakrabban alkalmazott mukoadhéziós vizsgálat az MF\_OPT úszótabletták jelentős mukoadhéziós tulajdonságát mutatták ki.



### 3. Táblázat Az elővizsgálatok szignifikáns hatásainak összesítése

Elővizsgálatok szignifikáns hatásai	Alkalmazott modell	Nátrium-alginát (% $X_1$ )	L-HPC (% $X_2$ )	L-HPC típusa (% $X_3$ )	Interakció ( $X_1 X_2$ )
úszás eléréséhez szükséges idő ( $t_{lag}$ )	lineáris	✓	✗	✗	✗
teljes úszási idő ( $t_{floating}$ )	kvadratikus	✓	✓	✗	✓
maximális úszási kényszererő ( $F_{max}$ )	interakciós (2FI)	✓	✓	✗	✓
maximális úszási kényszererő eléréséhez szükséges idő ( $t_{Fmax}$ )	kvadratikus	✓	✗	✗	✗
duzzadási kapacitás ( $S_i$ )					
- 30 perc és 1 óra között	lineáris	✓	✗	✗	✗
- 2 óra és 4 óra között	lineáris	✓	✓	✗	✗
kioldódás					
- 5 perc és 45 perc között	kvadratikus	✓	✓	✗	✓
- 45 perc és 4 óra között	kvadratikus	✓	✗	✓	✗

### 4. Táblázat Az optimalizációs vizsgálatok szignifikáns hatásainak összesítése

Optimalizációs vizsgálatok szignifikáns hatásai	Alkalmazott modell	Nátrium-alginát (% $X_1$ )	L-HPC B1 (% $X_2$ )	NaHCO <sub>3</sub> (% $X_3$ )	Interakció
úszás eléréséhez szükséges idő ( $t_{lag}$ )	kvadratikus	✓	✓	✗	$X_2 X_3$
maximális úszási kényszererő ( $F_{max}$ )	lineáris	✓	✓	✓	✗
100 mg-ra számolt maximális úszási kényszererő ( $F_{max/100mg}$ )	lineáris	✓	✓	!	✗
maximális úszási kényszererő eléréséhez szükséges idő ( $t_{Fmax}$ )	-	-	-	-	-
kioldódás					
- 5 perc és 10 perc között	kvadratikus	✓	✗	!	✗
- 30 perc és 6 óra között	kvadratikus	✓	✓	✗	✗
kioldódás adatok szórásai	lineáris	✓	✗	✗	✗

10. Az *ex vivo* mukoadhéziós szétválasztási erő vizsgálat kimutatta, hogy az L-HPC B1 mint nagy vízfelvevő-képességű dezintegráns megnövelheti a nátrium-alginát *ex vivo* mukoadhézióját. Ez a jelenség lehetőséget adhat kémiai módosítás nélkül a mukoadhézió növelésére.

11. A röntgen topográfias felvételek az optimálisnak ítélt úszótabletták nyújtott *in vivo* gasztroretencióját mutatták ki. A felvételeket különleges nagyfelbontású topográfiát technikával készítettük, mely képpalkotói módszer segítségével a későbbiekben lehetőség nyílna egyes készítmények *in situ* viselkedésének (pl. duzzadás, szétesés, gázképződés) vizsgálatára.



## Az értekezés alapjául szolgáló közlemények jegyzéke

- I. **P. Diós**, S. Nagy, T. Pernecker, Sz. Pál, A. Dévay:  
Influence of different types of low substituted hydroxypropyl cellulose on tableting, disintegration, and floating behaviour of floating drug delivery systems  
Saudi Pharmaceutical Journal, 23 (2015) 658-666  
**IF: 1.283**
- II. **P. Diós**, S. Nagy, Sz. Pál, T. Pernecker, B.Kocsis, F. Budán, I. Horváth, K. Szigeti, K. Bölcskei, D. Máthé, A. Dévay:  
Preformulation studies and optimization of sodium alginate based floating drug delivery system for eradication of *Helicobacter pylori*  
European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 96 (2015) 196-206.  
**IF: 3.383**
- III. **P. Diós**, A. Dévay:  
Úszótabletta előállításának biofarmáciai és gyógyszer technológiai optimalizálása (poster presentation)  
Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XV., Budapest, 2014
- IV. **P. Diós**, F. Budán, S. Nagy, I. Horváth, K. Szigeti, D. Máthé, A. Dévay:  
Nátrium-alginát alapú efferveszcens úszótabletták *in vitro* és *in vivo* gyógyszer technológiai és biofarmáciai vizsgálata és optimalizálása (oral presentation, poster presentation, I. prize)  
Cholnoky László Szakkollégium Nyitónap, Pécs, 2014
- V. F. Budán, **P. Diós**, L. I. Horváth, K. Andreidesz, I. Horváth, Z. Gyöngyi, Sz. Pál, B. Kocsis, K. Szigeti, D. Máthé:  
Új távlatok – technológiai áttöréseken keresztül: úszó efferveszcens tabletták *in vivo* hatóanyag kioldódás vizsgálata Röntgen-CT-vel (poster presentation)  
Cholnoky László Szakkollégium Nyitónap, Pécs, 2014
- VI. **P. Diós**:  
Úszó hatóanyag-leadó rendszerek vizsgálata és optimalizálása (oral presentation)  
Gyógyszerésztudományok Fóruma (Hungarian Society of Pharmaceutical Sciences, University of Pécs), Pécs, 2015
- VII. **P. Diós**, S. Nagy, V. Bognár, Sz. Pál, A. Dévay:  
Hidrofil mátrixképző polimerek alkalmazhatósága efferveszcens úszó készítményekben (oral presentation)  
I. Cholnoky László Szakkollégiumi Szimpózium, Pécs, 2015

- VIII. **P. Diós**, S. Nagy, T. Pernecker, Sz. Pál, A. Dévay:  
Influence of sodium alginate and low-substituted hydroxylpropyl cellulose quantity in floating behavior and drug release in floating drug delivery systems (poster presentation)  
6th BBBB Conference on Pharmaceutical Sciences, Helsinki, 2015
- IX. **P. Diós**, F. Budán, S. Nagy, I. Horváth, K. Szigeti, D. Máthé, Sz. Pál, A. Dévay:  
Achievement of very high floating force and rapid dissolution of sodium alginate based floating drug delivery systems: *in vitro*, *in vivo* study (poster presentation)  
6th BBBB Conference on Pharmaceutical Sciences, Helsinki, 2015
- X. **P. Diós**, F. Budán, K. Szigeti, I. Horváth, S. Nagy, T. Pernecker, A. Dévay, G. Gerencsér, Z. Gyöngyi, I. Kiss, Sz. Pál, D. Máthé:  
Parameters of floating drug delivery systems - tracked in animal model utilizing *in vivo* X-ray CT imaging (poster presentation)  
6th BBBB Conference on Pharmaceutical Sciences, Helsinki, 2015
- XI. D. Máthé, F. Budán, Sz. Pál, I. Kiss, **P. Diós**, K. Szigeti:  
X-Ray CT Imaging of Stomach Passage of Contrast-Enhanced Floating Tablets in a New Rat Model (poster presentation)  
European Association of Nuclear Medicine Congress, Hamburg, 2015

## Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönetemet fejezem ki témavezetőmnek,

### **Dr. Dévay Attilának**

a folyamatos segítségéért és támogatásáért, hogy azon a szakterületen végezhessem a kísérletes munkámat, mely legérdekesebbnek bizonyult számomra valamint hogy a munkámat nehezebb időszakokban is nagy kitartással és türelemmel irányította.

Hálás vagyok a támogatásért a családomnak és minden társszerzőmnek, akik segítettek a munkámat. Köszönöm a PTE ÁOK Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet valamennyi munkatársának az önzetlen segítséget.

Szeretném megköszönni minden kooperációs partnernek a kitartó munkát:

- Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet (PTE ÁOK),
- CROmed Kutató és Szolgáltató Központok Kft.,
- Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet (SE ÁOK)
- Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet (PTE ÁOK),
- Orvosi Népegészségtani Intézet (PTE ÁOK),
- Kémiai Intézet, Általános és Fizikai Kémiai Tanszék (PTE TTK).