

Polimer mátrixok hatóanyag-leadásának stabilitása

Doktori értekezés

Szente Virág

Semmelweis Egyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Konzulens: Dr. Zelkó Romána egyetemi tanár, az MTA doktora

Hivatalos bírálók: Dr. Bácskay Ildikó egyetemi adjunktus, Ph.D.
Dr. Budai Lívía egyetemi adjunktus, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Török Tamás professor emeritus, az
orvostudományok doktora

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Révész Piroska egyetemi tanár, D.Sc.
Dr. Ludányi Krisztina egyetemi docens, Ph.D.

Budapest
2015

TARTALOMJEGYZÉK

TARTALOMJEGYZÉK	2
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	4
1. BEVEZETÉS.....	7
1.1. Irodalmi áttekintés	8
1.1.1. Hatóanyag-leadás.....	8
1.1.2. Polimerek és hatóanyag-leadást szabályozó képességük	11
1.1.3. A hatóanyag liberációt befolyásoló fizikai és kémiai tulajdonságai	22
1.1.4. In vitro hatóanyag-leadás vizsgálat	24
1.2. Az alkalmazott módszerek elméleti háttere	26
1.2.1. Fourier transzformációs infravörös spektroszkópia	26
1.2.2. Molekulamodellzés.....	31
1.2.3. Pozitron annihilációs élettartam spektroszkópia – Doppler spektroszkópia	33
2. CÉLKITŰZÉSEK.....	35
3. MÓDSZEREK.....	36
3.1. Modell hatóanyagok	36
3.1.1. Metronidazol.....	36
3.1.2. Famotidin.....	36
3.2. Alkalmazott segédanyagok	37
3.2.1. Povidon.....	37
3.2.2. Kollidon SR.....	37
3.2.3. Carbopol	38
3.3. Mintaelőkészítés és tablettázás	40
3.4. Tárolási körülmények	41
3.5. Kioldódás vizsgálatok.....	41
3.6. FT-IR spektroszkópiás vizsgálatok.....	43
3.7. Molekulamodellzés	43
3.8. Famotidin és hordozó 1:1 arányú keverékek pozitron annihilációs élettartam spektroszkópia vizsgálatai	44
3.8.1. Doppler-spektroszkópia.....	44
3.8.2. Pozitronélettartam mérések	45
4. EREDMÉNYEK.....	46
4.1. Tabletta-paraméterek vizsgálata	46

4.2.	A hatóanyag-polimer szupramolekuláris interakció vizsgálata	46
4.2.1.	Az interakció hatása a kioldódás vizsgálatok eredményére	46
4.2.2.	Az interakció vizsgálata FT-IR spektroszkópiával.....	54
4.2.3.	A hatóanyag-polimer interakció in silico elemzése.....	57
4.2.4.	A hatóanyag-polimer szupramolekuláris interakció vizsgálata pozitron annihilációs élettartam spektroszkópiával	66
5.	MEGBESZÉLÉS	78
6.	KÖVETKEZTETÉSEK	79
7.	ÖSSZEFOGLALÁS	81
8.	IRODALOMJEGYZÉK	83
9.	SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	95
9.1.	Az értekezés témaköréhez kapcsolódó közlemények.....	95
9.2.	Az értekezés témaköréhez nem kapcsolódó közlemények.....	95
10.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	97
	Mellékletek	98
	Ábrajegyzék.....	98
	Táblázatjegyzék.....	101

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

=	kettős kovalens kötés
≡	hármass kovalens kötés
3-21G	atomok belső pályáit 3 Gauss-függvénnyel, vegyértékhéj pályáit 2 illetve 1 primitív Gauss-függvénnyel leíró bázis
3d	3d alhéj (diffuse)
6-31G	atomok belső pályáit 6 Gauss-függvénnyel, vegyértékhéj pályáit 3 illetve 1 Gauss-függvénnyel leíró bázis
A	amorf
API	hatóanyag (active pharmaceutical ingredient)
B3LYP	héliumra paraméterezett hibrid funkcionál
Bq	becquerel , a radioaktivitás SI egysége
cP	centipoise
c_t	oldott anyag koncentrációja t időpontig
c_s	oldhatóság
DFT	sűrűségelméleten alapuló kvantumkémiai módszer (density functional theory)
EC	etil-cellulóz
f_1	különbözőségi faktor
f_2	hasonlósági faktor
FDA	Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerhatóság (Food and Drug Administration)
FT-IR	Fourier transzformációs infravörös (infrared) spektroszkópia
G	granulált
gysz.	gyártási szám
h	Planck féle állandó
HF	Hartree Fock empirikus módszer
H-híd; H-kötés	hidrogén híd; másodlagos, hidrogén-kötés
HPC	hidrox-propil-cellulóz
HPMC	hidroxi-propil-metil-cellulóz
HPMC-P	hidroxi-propil-metil-cellulóz ftalát

IR	infravörös (infrared)
k	állandó
K	kristályos
keV	kiloelektron volt
M_∞	maximálisan leadható hatóanyag-mennyiség
M_t	t időpontig leadott hatóanyag-mennyiség
N	newton
²²Na	nátrium izotópja; felezési ideje 2,6 év
o-Ps	orto-pozitronium
PALS	pozitron annihilációs élettartam (lifetime) spektroszkópia
PEO	poli(etilén-oxid)
pH	hidrogénion-kitevő (p ondus H idrogenii)
Ph.Hg.VIII	8. Magyar Gyógyszerkönyv (P harmacopoeia H ungarica)
Ph.Eur.	Európai Gyógyszerkönyv (E uropean P harmacopoeia)
Ps	pozitronium (p ositronium)
ps	pikoszekundum
PVP	poli(vinil-pirrolidon)
r	sugár
R&P	R itger és P eppas kinetikai modellje
RH	relatív páratartalom (r elative h umidity)
rpm	fordulat / perc (r evolutions p er m inute)
SD	sztandard d eviancia, szórás
SH	metilcellulóz/ hidroxil-propil-metilcellulóz kopolimer jelölése
S-paraméter	az annihilációs csúcs közepén kiválasztott csatorna és teljes csúcsterület aránya; kis impulzusú elektronok mennyiségére jellemző
SR	nyújtott hatóanyag- leadás (sustained r elease)
T	abszolút hőmérséklet; vagy transzmittancia
USP	Amerikai Gyógyszerkönyv (U nited S tates P harmacopoeia)
w/w %	tömeg százalék
w-paraméter	az annihilációs csúcs lefutó részének aránya a teljes csúcsterülethez; nagy impulzusú elektronokra jellemző
η	viszkozitás

Θ	peremszög
δ	diffúziós állandó
τ	ortopozitronium közepes élettartama

1. BEVEZETÉS

A gyógyszerkészítmények hatóanyag-felszabadulásának módját, valamint sebességét egyrészt a fiziológiás környezet, másrészt a készítmény fizikai és kémiai paraméterei határozzák meg. A hordozó hatóanyag-leadása a megfelelő segédanyagok, a gyógyszerforma szerkezeti felépítése és a gyógyszer technológiai eljárás megválasztásával tervezhető, így a hatóanyag tulajdonságainak és a terápiás célnak megfelelő gyógyszert állíthatunk elő.

Napjaink modern gyógyszer technológiájában széles körben alkalmaznak különböző típusú polimereket gyógyszerkészítmények segéd-, hordozó- valamint csomagolóanyagaként. A gyógyszerkészítményekben történő alkalmazás hosszú időtartamú stabilitást követel meg, azonban a leggyakrabban használt polimerek nincsenek egyensúlyi állapotban, környezeti hatásra átalakuláson mennek keresztül, ami az anyagban jelentős szerkezeti változással járhat együtt. A segédanyag stabilitásának változása a gyógyszerforma stabilitását is befolyásolja, amely a hatóanyag-felszabadulás mértékét és profilját, következésképpen a készítmény biohasznosíthatóságát jelentősen módosíthatja.

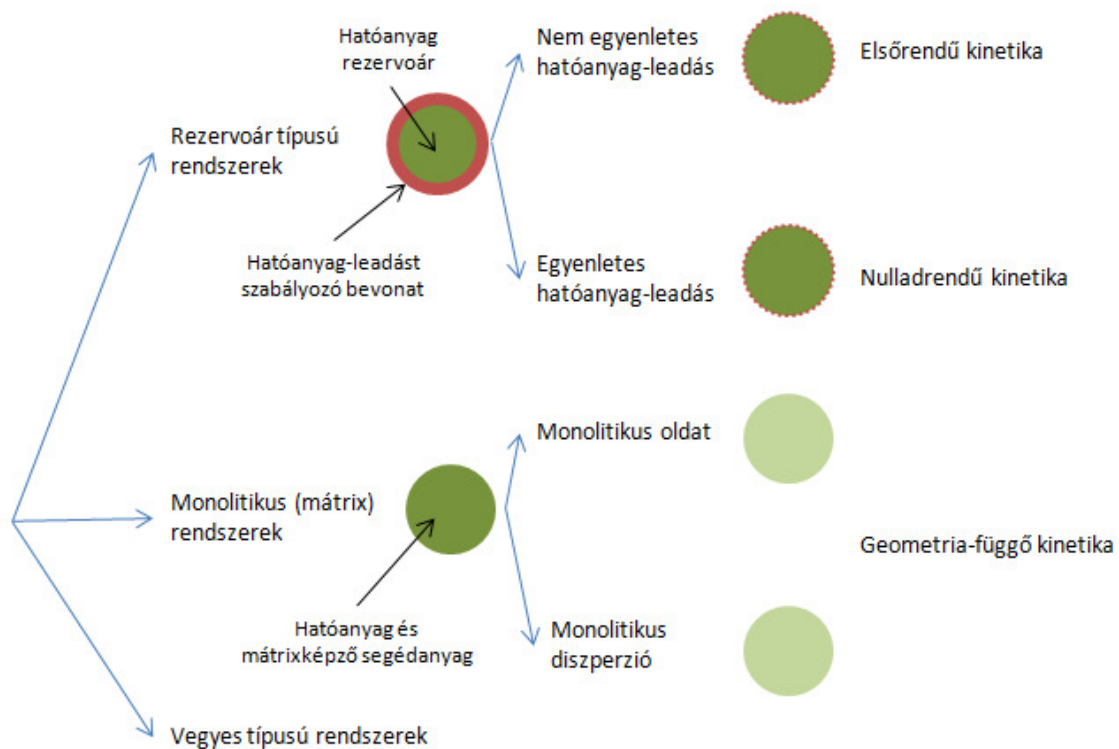
E segédanyagok funkcióval összefüggő sajátosságainak ellenőrzése hosszú időtartamú tárolás, ill. a különböző fizikai-kémiai módszerek kombinációjával lehetséges. Ilyen típusú vizsgálatokra jelenleg a gyógyszerkönyvek (Ph. Eur., Ph. Hg. VIII., USP), hasonlóan a gyógyszerellenőrzés szabályozórendszeréhez, a szükségesnél kisebb figyelmet fordítanak. A stabilitásvizsgálatok során manapság inkább a gyógyszerformában végbemenő kémiai stabilitást vizsgáljuk, valamint a gyógyszerforma fizikai változásait követjük. Polimer típusú gyógyszerhordozó rendszerek esetében azonban szükséges lehet a polimer, valamint a polimer-hatóanyag közötti fizikai-kémiai változások követése is. Már a preformuláció során érdemes feltárni nemcsak az elsődleges kémiai kötéseket, hanem az ún. „gyenge kötőerőket” érintő interakciókat, mert ezek a készítmény hatóanyag-leadásának stabilitását módosíthatják.

1.1. Irodalmi áttekintés

1.1.1. Hatóanyag-leadás

Módosított hatóanyag-leadást biztosító készítményekben a hatóanyag-leadást szabályozó alapvető mechanizmusok a diffúzió és az oldódás. A folyamatok hajtóereje a koncentráció-különbség. A kioldó közeg a gyógyszerkészítmény belseje felé penetrál, hidratálja azt, és az oldott hatóanyag pedig kifelé diffundál a készítményből a közegbe [1].

Hatóanyag-leadás szempontjából a szájon át adagolt gyógyszerformák három csoportba oszthatók, melyeket az 1. ábra szemléltet [2].

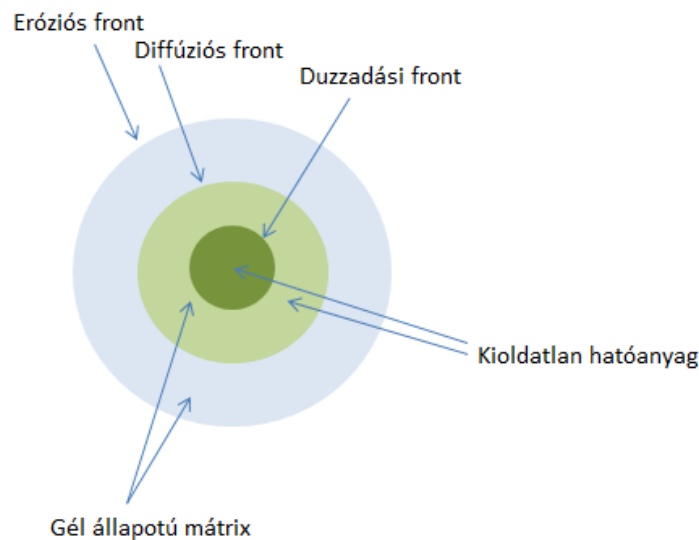


1. ábra - A módosított hatóanyag-leadást biztosító hordozórendszerek típusai szerkezetük szerint [2]: a rezervoár típusú rendszerek esetén a hatóanyag-leadást befolyásoló bevonat elsőrendű vagy nulladrendű (lineáris) kinetikát határoz meg. Mátrix rendszerek esetén a kioldódás kinetikája a hordozó geometriájától függ.

A rezervoár típusú rendszerekben a hatóanyag lassú diffúzióját általában polimer bevonat szabályozza. A készítmény felületén a vékony polimer rétegen keresztül

leggyakrabban permeációval, vagy a réteg lassú oldódásával, emésztődésével történhet a hatóanyag-felszabadulás.

A mátrix rendszerekben a kioldódás szabályozása hidrofil vagy hidrofób tulajdonságú, emésztődő, erodálódó, oldódó vagy vízben nem oldódó, de duzzadó polimer mátrixképző anyagok segítségével történik. A mátrix rendszerben kezdetben a készítmény felületéről oldódik ki a hatóanyag. Később a kioldódás már a rendszer belsejéből történik kisebb sebességgel, mert a belső diffúziós folyamatok lassítják azt. A kioldódás folyamatát a 2. ábra szemlélteti.



2. ábra – Mátrix rendszerből történő kioldódást meghatározó folyamatok [1]

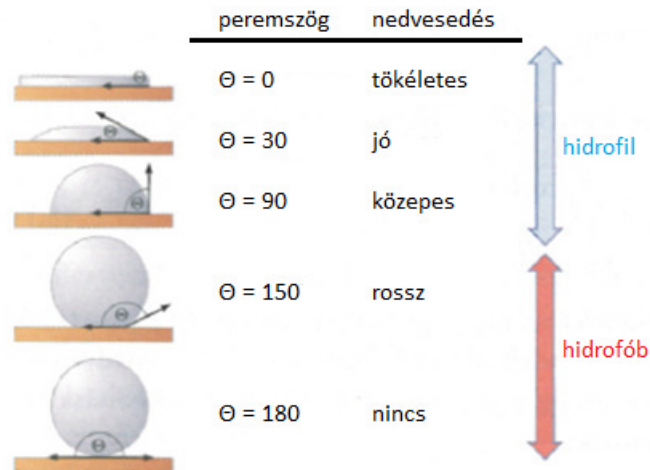
A mátrix rendszerek úgynevezett kohezív rendszerek, amelyekben a részecskék közötti vonzási energia nagyobb, mint a hőmozgás energiája, tehát egymáshoz kapcsolódva vázszerkezetet képeznek [3]. A polimer gélek reverzibilis kohezív rendszerek, mert bár alakállandóak, de kis erő hatására is változhatnak, hiszen részecskéik között viszonylag gyengébb fizikai erők hatnak.

A gyógyszerkészítményből történő kioldódást komplex folyamatok határozzák meg:

- a gyógyszerkészítmény felületének nedvesedése,
- a készítmény esetleges szétesése,
- duzzadás,
- erózió,
- oldódás, diffúzió, koncentráció gradiens,

- ozmotikus nyomás [1].

A készítmény nedvesedése során szilárd-folyadék határfelület alakul ki. A folyamat a szilárd felületen kialakuló peremszöggel (Θ) jellemezhető, amelynek típusai a 3. ábrán láthatók.



3. ábra - Hidrofil és hidrofób anyagok nedvesedési készsége [1]: tökéletes a nedvesedés, ha a peremszög értéke 0° . Ha az anyag nem nedvesedik, a peremszög értéke 180° .

Hatóanyag-leadás szempontjából a készítmény fontos jellemzője a porozitás. A szilárd készítmények rendszerint nem hézag nélküli rendszerek. Mivel a cellák alakja eltérő és nem teljes felületükkel érintkeznek egymással, sajátos belső pórusos, üreges szerkezet alakul ki. A hézagok és szemcsék mérete nem azonos, bizonyos határok között eloszlást mutat. Pórusos szerkezet esetén a kioldóközegnek a pórusokba kell penetrálnia. A kioldóközeg a távolság növekedésével egyre nehezebben jut a készítmény belső rétegeibe, így az anyagtranszport is egyre nehezebbé válik. Előfordulhat, hogy a liberáció a gyógyszerformából nem teljes, és a kioldódási folyamat végén még maradnak a kioldóközeg által el nem ért, de még hatóanyagot tartalmazó részek.

A diffúzió a kioldódás valamennyi részfolyamatában igen fontos szerepet játszik. A kioldódás sebességét és irányát a koncentráció grádiens (dm/dt) határozza meg.

$$dm/dt = k (c_s - c_t) \quad (1)$$

ahol k a folyamat sebességi állandója, c_s az oldhatóság, c_t az oldott anyag koncentrációja.

A hatóanyag diffúziós készsége az Einstein-Stoke összefüggés alapján függ a molekula méretétől, a hőmérséklettől és a közeg viszkozitásától. Fiziológias környezetben az emésztőnedv, mint kioldóközeg hőmérsékletváltozása - pl. betegség esetén - gyorsíthatja a hatóanyag oldódását [1].

$$\delta = kT / 6\pi\eta r \quad (2)$$

ahol δ a diffúziós állandó, k a Boltzmann állandó, T az abszolút hőmérséklet, η a viszkozitás és r a molekula sugara.

A diffúziót befolyásolja a készítmény szétesése, amely dezintegráns anyagok alkalmazásával elősegíthető.

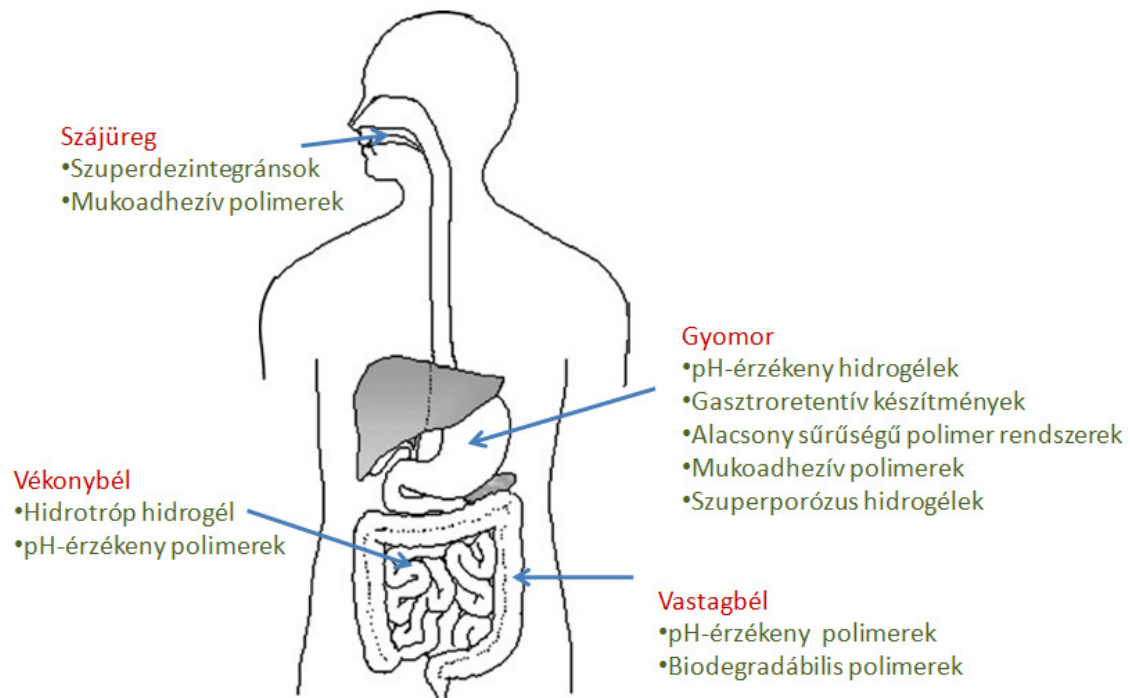
A gyógyszertervezés szempontjából nagyon lényeges, hogy a készítmények biofarmáciai jellemzői reprodukálhatóak legyenek. Ehhez a megfelelő gyógyszerforma és segédanyagok kiválasztása, valamint az összetétel és a gyártástechnológiai paraméterek optimalizálása nyújt segítséget. A hidrofil mátrixból történő hatóanyag-felszabadulást befolyásoló tényezőket a segédanyag, a hatóanyag, valamint a közeg szempontjából elemeztem.

1.1.2. Polimerek és hatóanyag-leadást szabályozó képességük

Polimer segédanyagokat gyakran használnak a gyógyszerterológiában, hiszen a szerkezetre nem toxikusak és alkalmazásukkal szabályozott hatóanyag-leadású készítmények formulálhatók. A természetes és szintetikus polimerek készítményfejlesztési szempontból előnyös tulajdonságai az alábbiakban foglalhatók össze:

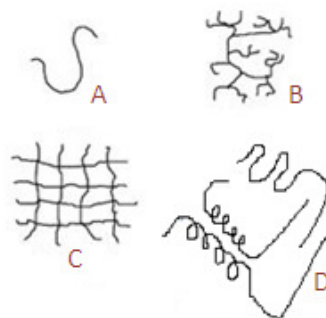
- alkalmazásukkal rosszul oldódó hatóanyagok oldódása javítható,
- a jól oldódó hatóanyagok készítményből való felszabadulása lassítható,
- a felszívódás helyének fizikai és kémiai körülményeit figyelembe véve a hatóanyag kioldódásának helye előre tervezhető,
- valamint szabályozható a hatóanyag kioldódásának sebessége és mechanizmusa is [1].

A célzott hatóanyag-leadás megvalósításához felhasználható polimereket a 4. ábra foglalja össze [4].



4. ábra – Célzott hatóanyag-leadású rendszerek formulálásához alkalmazható polimer típusú segédanyagok és funkcióik [4]

A polimer két szerkezeti egységből áll: a monomerből és a molekulalánc egy bizonyos hosszúságú szakaszából, a szegmensből. A nagyszámú azonos vagy különböző monomerekből kovalens kötéssel felépülő makromolekulák a homopolimerek vagy kopolimerek [3]. A makromolekulák vázszerkezete lehet lineáris, elágazó, globuláris vagy térhálós, ezeket mutatja be az 5. ábra.



5. ábra – A polimer vázszerkezet típusok sematikus rajza [5]: A: lineáris, pl.: cellulóz, B: elágazó, pl.: amilopektin C: térhálós, pl.: Carbopol, D: globuláris, pl.: fehérje.

A gyógyszerészeti készítményekben segédanyagként alkalmazott polimerek lehetnek:

- vízben oldódók,
- vízben duzzadók,
- a közeg pH-jától függően oldódók,
- nem oldódók, de permeábilisak,
- valamint enzimek hatására emésztődők, erodálódók [1].

A polimerek osztályozása és csoportosítása több szempont szerint is történhet. Eredet alapján természetes és szintetikus, duzzadási képességük szerint rosszul, közepesen, jól duzzadó és szuperabszorbens, porozitás szempontjából mikroporozus, makroporozus és szuperporozus, keresztkötöttség szerint kémiailag (kovalens) vagy fizikailag (nem kovalens) keresztkötött, a biológiailag lebonthatóság szempontjából pedig biodegradábilis, illetve nem lebomló típusokat különböztethetünk meg [4, 6, 7].

A gyógyszertechnológiában leggyakrabban alkalmazott polimer segédanyagok a mikrokristályos cellulóz és a különböző cellulóz-származékok, a poli(vinil-pirrolidon) és kopolimerei, a karbomerek, a poliuretánok, poli(etilén-oxidok), metakrilátok, alginátok, kitozán és származékai [8].

1.1.2.1. Polimerek viselkedése nedvesség hatására

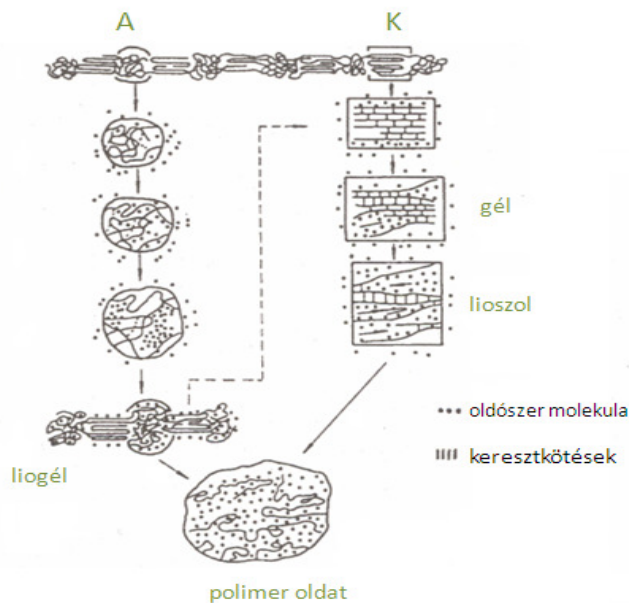
A nagymolekulájú anyagokat két fő csoportra oszthatjuk: amorf és részben kristályos anyagokra. A megkülönböztetés különösen az oldhatóság miatt fontos, mert általában a kristályos polimerek csak olvadáspontjuk közelében oldódnak fel. Ha a polimer és az oldószer között valamilyen kölcsönhatás lép fel - pl. hidrogén-kötés - az oldódás már alacsonyabb hőmérsékleten is bekövetkezik [9].

A lineáris polimerek állapotváltozása két részből áll. Az oldószer-molekulák diffúziója során a polimer duzzad, és gél állapotba kerül, majd amikor az oldószer molekulák már teljesen körbeveszik az egyes polimer molekulákat, a gél szétesik és polimer oldat keletkezik.

A részben kristályos polimereket az oldószer szobahőmérsékleten csak duzzasztják, ebben az esetben oldat nem keletkezik. A hőmérséklet emelése azonban elősegítheti az oldódást. Az oldószer-molekulák bediffundálnak az amorf részek üregeibe, így a láncmolekulák oldószer-molekulákat kötnek meg. Ilyenkor ún. liogél képződik, amely

olyan makromolekuláris szerkezet, amelynek üregeit asszociált oldószer molekulák töltik ki.

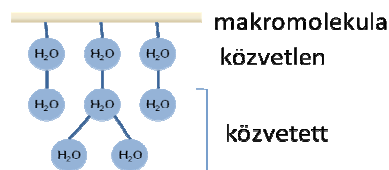
Az oldószer hatására a kristályba épült molekulaláncok között rendezetten jelentkező szekunder kötések felszakadnak, majd a kristály duzzadásával polimergél, majd lioszol alakul ki. További oldószer és mechanikus hatásra a molekulák szétválnak, a szolvált makromolekulák szabálytalanul oszlanak szét és kialakul a valódi oldat. A részben kristályos polimer duzzadási és oldódási folyamatait a 6. ábra szemlélteti.



6. ábra – Amorf (A) és kristályos (K) polimer részek duzzadási és oldódási folyamata [9]

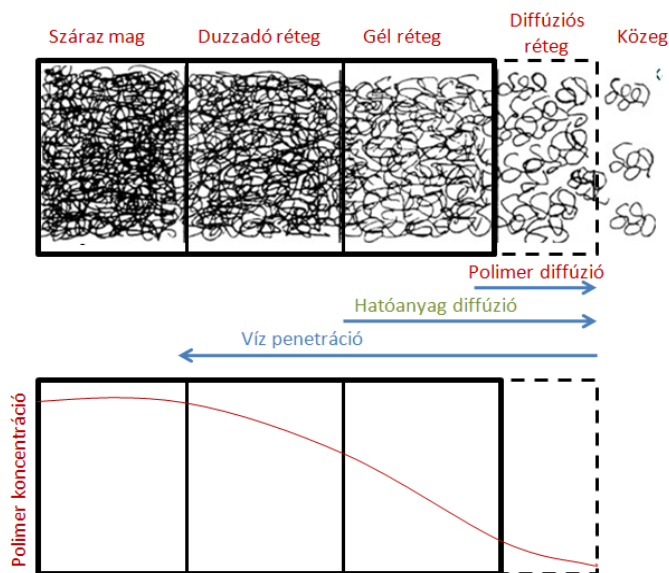
A polimerek nedvességfelvétele három részből áll – 7. ábra:

- a hidofil csoportok által közvetlenül lekötött vízmolekulák,
- a hidofil csoportok által közvetetten lekötött vízmolekulák,
- az anyag finomszerkezeti üregeibe, pórusaiba kapilláris vízfelvétellel bejutó víz [9].



7. ábra – A polimerek nedvességfelvétele: hidofil csoportok által közvetlenül lekötött víz, valamint közvetetten kötött víz [9].

A kioldódás szempontjából fontos, hogy a készítmény a nedvesség hatására hogyan duzzad, valamint, hogy az átnedvesedett rétegek erodálódnak-e. Hidrofil polimerekben a penetráló víz hatására gélréteg alakul ki, amely jól szabályozza a hatóanyag diffúzióját. Amint a polimer hálózat hidratálódik, a láncok kibogozódnak és a mátrix erodálódni kezd [10]. A folyamatok irányát a 8. ábra szemlélteti.

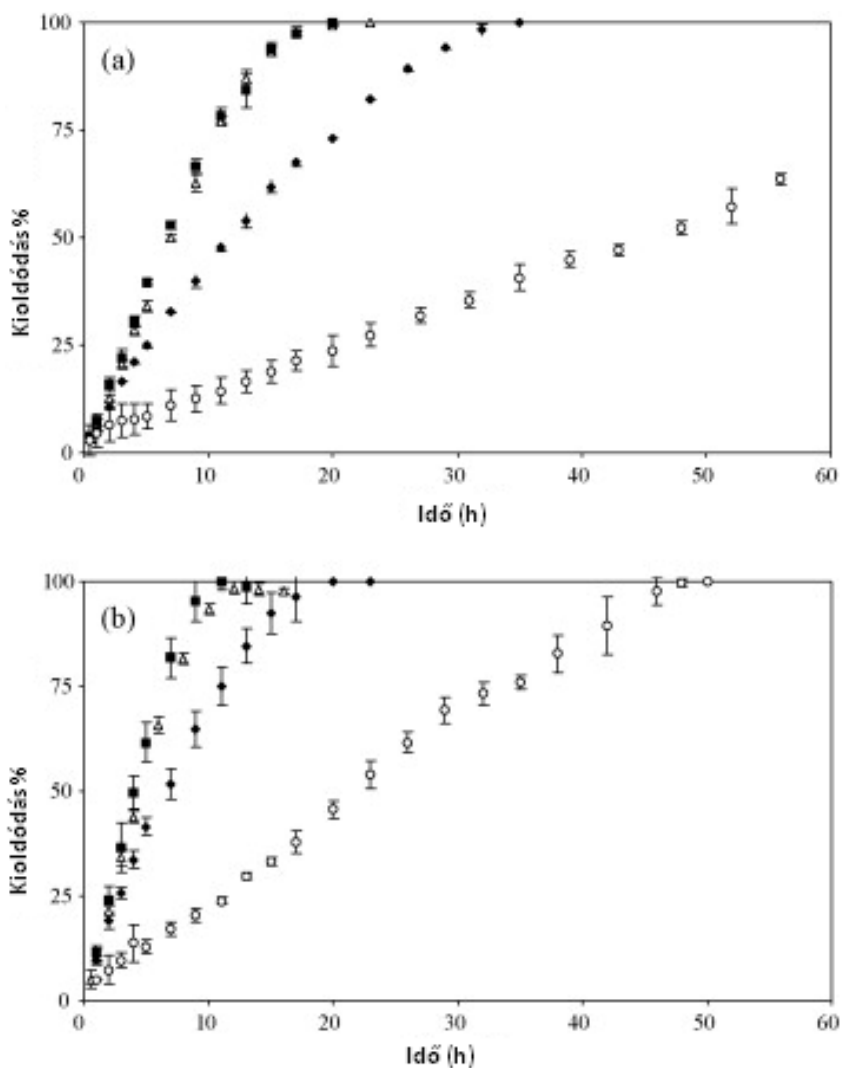


8. ábra – A hidrofil polimer mátrix rendszerek duzzadásának folyamata [11]: a duzzadó rétegben még nagyon erős a polimer szálak összegabalyodása, a diffúziós rétegben csak gyenge összekuszálódás jellemző.

A mátrixtabletta fajlagos felületének nagysága meghatározza a tablettá nedvesedését, így a gyógyszerforma alakja, illetve fajlagos felület/ tömeg aránya befolyásolja a hatóanyag-felszabadulást [12,13].

1.1.2.2. A polimer molekulatömegének szerepe

A polimer molekulatömege meghatározza a gél mechanikai tulajdonságait [14]. Hidrofil mátrixok esetén a polimer eróziós képességét a gél szilárdsága befolyásolja, mert a nagyobb molekulatömegű és az így jobban duzzadó polimerek lassabban erodálódnak. Azonban a polimer molekulatömege alapján nem lehet egyértelműen előre jelezni a kioldódás sebességét, hasonló molekulatömegű polimer mátrixok esetén is jelentős különbségek tapasztalhatók a profilok összehasonlításakor [15]. A molekulatömeg hatását a 9. ábra szemlélteti.



9. ábra – Kioldódás a különböző molekulatömegű polimer mátrixokból [15]: forgólapátos kioldómódszert alkalmazva a kioldóközeg 50 rpm-mel történő (a) kevertetése esetén lassabb a kioldódás, mint a 100 rpm-mel történő (b) kevertetés esetében. A kisebb molekulatömegű, azonos viszkozitású HPMC-polimerek alkalmazásakor - 60SH-50 (■), 65SH-50 (◆) - gyorsabb kioldódás tapasztalható. A nagyobb molekulatömeg nem feltétlenül határoz meg lassabb kioldódást, bár a 90SH-100SR (△) és 90SH-100 (○) névleges viszkozitása és molekulatömege megegyezik, mégis jelentős különbségek tapasztalhatók a kioldódási profilban.

60SH-50 (■): HPMC 2910; 50 cP; metilcellulóz/ hipromellóz

65SH-50 (◆): HPMC 2906; 50 cP; metilcellulóz/ hipromellóz

90SH-100 (○): HPMC 2208; 100 cP; hipromellóz

90SH-100SR (△): HPMC 2208; 100 cP; hipromellóz

1.1.2.3. Polimer oldalláncok szerepe

A polimerek oldalláncának természete, valamint a szubsztituáltság foka meghatározza a polimer hidratációját azáltal, hogy megváltoztatja a polimer polaritását és olvadáspontját. Ha az oldalláncokat polárisabb csoportra cseréljük, a polimer rendezettsége csökken. Ez a polimer olvadáspontjának a csökkenését is eredményezi, valamint hatással van annak oldhatóságára.

A polimer vízben való oldhatóságát nagyban meghatározza, hogy mennyire képes hidrogén-kötéseket kialakítani a vízzel. A hidroxil-csoportok jelenléte az oldalláncokban gyorsabb hidratációt eredményez [16, 17]. A hosszabb oldalláncok jelenléte a polimert hidrofóbbá teszi, kivéve, ha az oldallánc ionos csoportot is tartalmaz. Az egyenletes eloszlású, homogén oldalláncokat tartalmazó polimerek általában jobban hidratálódnak, míg a heterogén szubsztitúció lassabb kioldódási sebességet eredményezhet [18, 19].

A hatóanyag-leadást befolyásoló nedvszívó képesség tehát a polimer poláris jellegétől is függ. Apoláris polimerekben a vízmolekulák diffúziója nem jön létre, ezek a polimerek nem képesek vizet megkötni. Az erősen poláris polimerek nagy nedvességfelvevő és átteresztő képességgel rendelkeznek. Hasonlóan poláris polimerek esetén a nedvszívó képesség csökken, ha nő a molekulatömeg, a molekulák merevsége, a kristályos részarány, valamint az amorf orientáció [20].

1.1.2.4. Viskozitás

Ahogy a víz a mátrixba jut, egyre viszkózusabb gél képződik, és ez a folyamat akadályozza, késlelteti a mátrix erózióját, így általában lassítja a hatóanyag-leadást. A polimer viszkozitása tehát jelentősen befolyásolja a hatóanyag-leadást és meghatározza az azt eredményező mechanizmusokat.

Polimer oldatok esetén a viszkozitást a polimer kémiai szerkezete, valamint a polimer oldat töménysége határozza meg. Lineáris polimerek oldatainak relatív viszkozitása a töménységen túl függ az oldószer minőségétől és a polimer molekulatömegétől is. Az oldott lineáris polimer laza gombolyagot képez, ilyenkor a szegmensek közötti vonzást a polimer-oldószer kölcsönhatás csökkenti. Az oldat töménységének növekedésével a szomszédos molekulák szegmensei egymást is áthatják, áthálózják, így egymáshoz

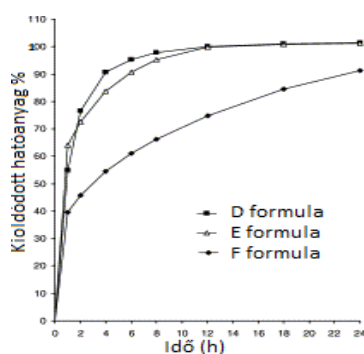
viszonyított mozgásuk gátolt. A viszkozitás tehát nő a molekulák nagyságának, valamint az oldószer nedvesítő képességének növelésével [3, 16].

Általában a nagyobb viszkozitású polimerek erősebb gélt képeznek, amelyből a hatóanyag-leadás lassul. Ezt a jelenséget több kutatócsoport is megfigyelte pl. HPMC típusú polimerek [21-25], vagy PVP polimerek esetén [26].

Térhálós polimerek esetén, mint amilyen a Carbopol is, másféle viselkedés is megfigyelhető [27]. A térhálós polimer mátrixából a hatóanyag felszabadulását inkább a polimer szerkezete, maga a keresztkötöttség befolyásolja. Kevesebb keresztkötést tartalmazó polimereknél a homogén gél szerkezet hamarabb létrejöhethet, mint a több keresztkötést tartalmazó polimereknél. A kialakult gélben a hatóanyag diffúziója lassul, így lassabb a mátrixból a felszabadulás. Ellentétben tehát a lineáris polimerekkel, a nagyobb viszkozitás nem feltétlenül eredményez elnyújtott hatóanyag-leadást. A kevesebb keresztkötést tartalmazó Carbopol, amelynek viszkozitása alacsonyabb, hatékonyabb lehet a hatóanyag felszabadulás szabályozásában, mint a több keresztkötést tartalmazó, nagyobb viszkozitású polimer.

1.1.2.5. Polimerek aránya, mennyisége a formulában

Több kutatócsoport leírta [28, 29, 30], hogy a készítménybe inkorporált polimer mennyiségének növelésével nagymértékben szabályozható, nyújtható a hatóanyag felszabadulása. Ebube és munkatársai acetaminofén kioldódását vizsgálták, a 10. ábra a különböző polimer tartalmú formulák kioldódási profiljait szemlélteti.



10. ábra – Acetaminofén hatóanyag kioldódása HPMC:HPC (4:1,5) polimert különböző mennyiségben tartalmazó mátrixtablettákból [28]: D formula: 3,5 % polimer, E formula: 9,6 % polimer, F formula: 19,2 % polimer. A nagyobb mennyiségben polimer segédanyagot tartalmazó formula nyújtott hatóanyag-leadást biztosít.

A jelenség azzal magyarázható, hogy nagyobb polimerhányad esetén az oldalláncok között kötések alakulhatnak ki, és egyfajta térhálós szerkezetet kapunk, így a közegben létrejövő erős gélben a hatóanyag diffúziója korlátozott. Vízben jól oldódó hatóanyag esetén nem tapasztalható szignifikáns változás a különböző mennyiségben polimert tartalmazó formulációk kioldódásában [17].

A hatóanyag-leadást nagymértékben befolyásolja a hatóanyag-polimer aránya is. A hatóanyag-tartalom növelésével a mátrix rendszer porózusabbá válhat, így gyorsabb kioldódás tapasztalható [31, 32, 33].

Polimer segédanyagok kombinálásával is szabályozható a hatóanyag felszabadulása a mátrix rendszerekből. Keverékek használatával nagymértékben csökkenthető a polimer-tartalom a hordozó rendszerben [34], hiszen a különböző típusú polimerek között kedvező interakció léphet fel: oldalláncaik között is kötések alakulhatnak ki. A kialakuló keresztkötöttség szabályozza a diffúziót, így összetett szabályozó hatás érvényesül. Az I. táblázat az irodalomban leírt néhány polimer-kombináció segédanyagait és hatóanyagait foglalja össze.

I. táblázat - Módosított hatóanyag-leadást biztosító polimer kombinációk

Polimer keverék	Hatóanyag	Hivatkozás
HPMC + metakrilát HPMC + Carbopol	dextrometorfán	34
HPMC + EC	glipizid	35
	metoprolol-tartarát	36
	propranolol HCl	37
PVP + HPMC	teofillin	30
	diklofenák-nátrium	
	diltiazem HCl	
Carbopol + HPMC	propranolol HCl	38
	guaifenezin	27
	ketoprofen	
	verapamil	
HPMC + karragén	ibuprofen	39
	szalbutamol-szulfát	40

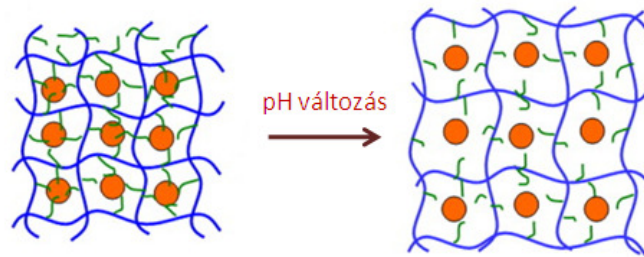
1.1.2.6. A pH hatásai

A környezet pH-jára érzékeny polimerek alkalmazását indokolja az emésztőrendszer szakaszait jellemző környezet. Az emésztőtraktus szakaszain áthaladva a lúminális pH folyamatosan változik. A gyomorban savas környezet, pH= 1 - 3, a vékonybél különböző szakaszain a pH= 5 - 7, a vastagbél lumenében pedig a közel semleges, pH= 7 - 8 jellemző [41]. A pH-érzékeny polimer segédanyagok alkalmazásával a hatóanyag helyspecifikus vagy célzott felszabadítását érhetjük el [42-47]. Az II. táblázat néhány pH-érzékeny polimert és azok oldódási pH-ját foglalja össze.

II. táblázat – A gyakrabban alkalmazott pH-érzékeny polimerek és oldódási pH-juk [48]

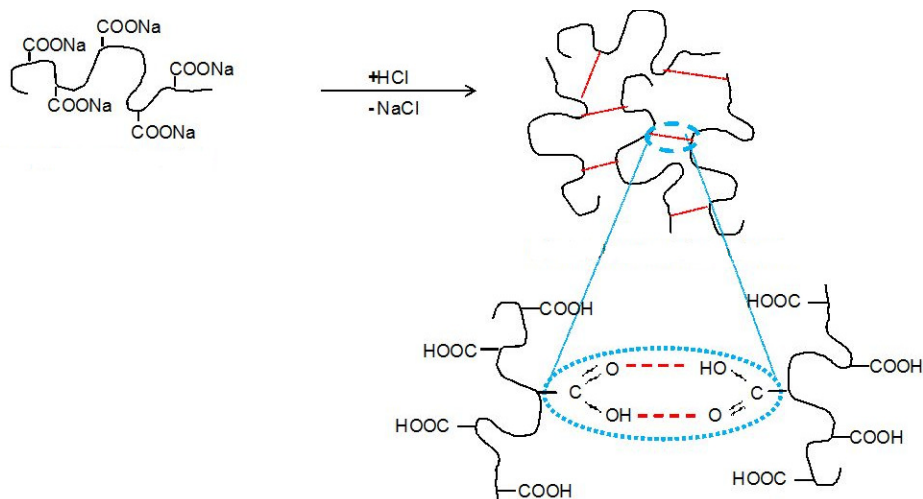
Polimerek	Oldódás (pH)
Hidroxi-propil-metil-cellulóz ftalát	4,5-4,8
Cellulóz-acetát ftalát	5,0
Poli(vinil-acetát) ftalát	5,0
HPMC-P HP 50 (hidroxi-propil-metil-cellulóz ftalát 50)	5,2
HPMC-P HP55 (hidroxi-propil-metil-cellulóz ftalát 55)	5,4
Eudragit L100-55	5,5
Eudragit L-30D	5,6
Eudragit L100	6,0
Eudragit FS-30D	6,8
Eudragit S100	7,0

A pH-változás befolyásolja a polielektrolitok ionizáltságát és oldhatóságát, valamint konformációját. A polielektrolit gél pH-érzékenységet alapvetően az ionizálható csoportok típusa és száma, a térháló sűrűsége és a polimerváz hidrofobicitása határozza meg, tehát a mátrix nedvesedése és duzzadása is pH-tól függően következik be [49, 50]. Ezt szemlélteti a 11. ábra.



11. ábra - pH-érzékeny hidrofil polimer duzzadása pH-változás hatására [51]: az alacsony pH-jú közegben a térhálós polimer magába zárja a hatóanyagot, majd magasabb pH-n a polimer duzzadni kezd, így a hatóanyag diffúziója szabaddá válhat

Minden pH-érzékeny polimer tartalmaz valamilyen savas (pl. karbonsav vagy szulfonsav) vagy bázikus (pl. ammónium-só) funkciós csoportot [52]. Jellemzően savas közegben gélt képező polimerek a természetes eredetű nátrium-hialuronát vagy a xantán gumi, a térhálósított kitozán vagy poli(etilén-oxid), míg a Carbopol inkább bázikus közegben gélesedik. A savas közegben hidrogélt képző karboxi-metil-cellulóz szerkezetében bekövetkező változásokat a 12. ábra szemlélteti.



12. ábra – Karboxi-metil-cellulóz savas közegben [53]: a karboxil-csoportokat tartalmazó karboxi-metil-cellulózban a pH-csökkenés hatására H-kötések alakulnak ki a láncok között, ezáltal rugalmas szerkezetű hidrogél alakul ki.

A pH-érzékeny polimerek duzzadása gyakran egyenetlen, inhomogén [54], ezzel a jelenséggel a fejlesztés során számolnunk kell, hiszen a nem megfelelő összetétel választása gyakran eredményezhet még egyazon gyártási tétel tablettáin belül is eltérő kioldódási profilokat, illetve rontja a technológia reprodukálhatóságát.

1.1.2.7. Egyéb segédanyagok

A különböző típusú töltőanyagok eltérő hatást fejtenek ki a hidrofil mátrixból történő diffúzióra. A vízoldható laktóz a kioldódás sebességét jelentősen gyorsíthatja. A vízoldható töltőanyag serkenti a víz penetrációját a mátrix belsejébe, azáltal, hogy fokozza a rendszer hidrofil jellegét és így a hatóanyag gyors diffúzióját segíti elő. A vízben nem oldódó dikálcium-foszfát segédanyag ugyan csökkenti a diffúziót, de fokozza mátrix rendszer relaxációját, így annak erózióját [55, 56].

1.1.3. A hatóanyag liberációt befolyásoló fizikai és kémiai tulajdonságai

1.1.3.1. Molekuláris tömeg

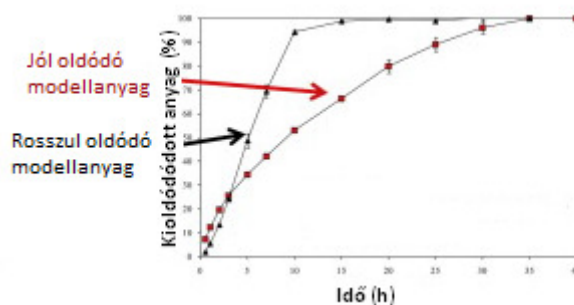
A hatóanyag molekuláris tömege nemcsak a felszívódást és a membránon át történő penetrációt befolyásolja a szervezetben, hanem hatással van a mátrixból történő diffúzió sebességére is. Az alacsonyabb molekulatömegű hatóanyagok hidrofil gélen át történő diffúziója könnyebb, így általában gyorsabb [16, 57].

1.1.3.2. Hatóanyag oldhatósága

A felszívódás szempontjából elengedhetetlen, hogy a hatóanyag feloldódjon a szervezet vizeitében. A hatóanyag vízoldhatósága hatással van a mátrixból történő felszabadulásra is [57]. A rosszul oldódó farmakon vízoldhatóvá tétele gyorsíthatja a hatóanyag felszabadulását. A vízben való oldhatóság fokozható a farmakon kémiai szerkezetének megváltoztatásával, sóképzéssel, kristálmódosulat változtatásával, komplexképzéssel vagy szolubilizáló szerek alkalmazásával [1]. Általánosságban megállapítható, hogy a vízoldható hatóanyagok hatóanyag-felszabadulásában a diffúzió, míg a vízben nem oldódó hatóanyagok esetén az erózió játszik meghatározó szerepet.

Gyenge vízoldhatóságú hatóanyagok esetén tehát a polimer erózió korlátozhatja a hatóanyag kioldódását [58].

Ha a hatóanyag és a polimer között valamilyen kölcsönhatás alakul ki, és a gélrétegben jelenlévő hatóanyag részecskék akadályozzák a polimer expanszióját, duzzadását, akkor fokozódhatnak az eróziós folyamatok, ezáltal hatóanyag-leadás is gyorsulhat. Ezt a jelenséget figyelték meg Viridé és munkatársai HPMC-alapú polimer mátrix és két modellanyag, a jobb vízoldhatóságú metilparabén, és a rosszabb vízoldhatóságú propilparabén esetén [59].



13. ábra – Gyengén oldódó propilparabén, valamint jobb vízoldhatóságú metilparabén kioldódása hidroxipropilmetilcellulóz alapú mátrixból [59]. A várt eredménytől eltérően, a rosszabb oldhatóságú modellanyag hamarabb kioldódik a mátrixból. A jelenség oka, hogy a propilparabén – HPMC interakció miatt a polimer gél eróziója fokozódik, amely gyorsabb konzerválószer-felszabadulást eredményez.

1.1.3.3. Hatóanyag részecskemérete

A kisebb szemcseméretű részecskék oldhatósága a nagyobb fajlagos felület miatt jobb. Az oldhatóság szemcsemérettől való függése azonban inkább elvi jelentőségű, a gyakorlatban nehéz különbséget kimutatni 100 nm részecskesugár felett [1].

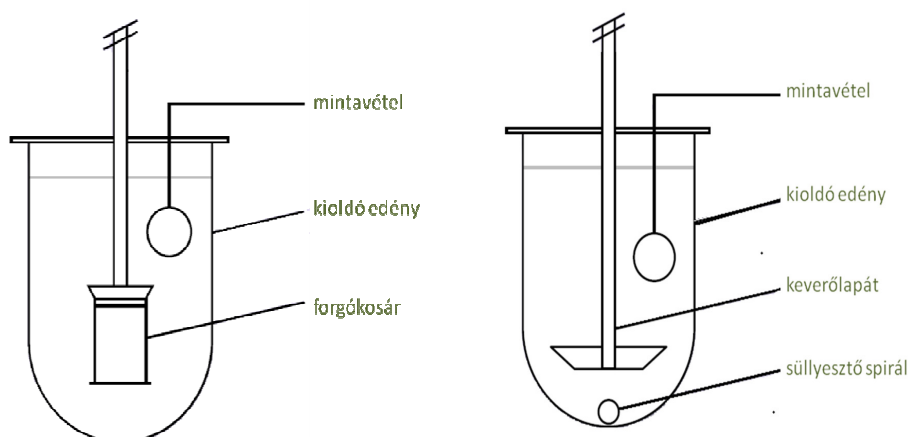
Az effektív diffúzió-állandó egyenesen arányos a vizes oldatban mért diffúzió-állandóval és fordítottan a tortuozitással, tekervényességgel. A tortuozitás értéke a szemcseméret-eloszlás és a szemcsék érintkezésének módja függvényében változik. [9,11,60]

1.1.3.4. Dózis

A magas hatóanyag-tartalmú, szabályozott hatóanyag-leadást biztosító mátrixok formulálása igazi gyógyszer technológiai kihívás, hiszen a nagyobb dózis miatt a polimer segédanyag aránya csökken a formulációban, ami gyengébb szabályozó gélréteg kialakulását eredményezi. A nagy hatóanyag-tartalmú tablettákban, amelyekben a hatóanyag jó oldhatóságú, szinte robbanásszerű kioldódás tapasztalható [61]. Amint a készítmény érintkezik a közeggel, a hatóanyag egy része viszonylag rövid időn belül felszabadul. Magas hatóanyag-tartalmú készítmények esetén a folyamat megakadályozása nehezebb lehet, hiszen a gyártási folyamat során sok hatóanyag részecske kerülhet a mátrix felületére, amelyek gyorsan felszabadulnak, amint a gyógyszerhordozó rendszer a kioldóközegbe kerül [62].

1.1.4. In vitro hatóanyag-leadás vizsgálat

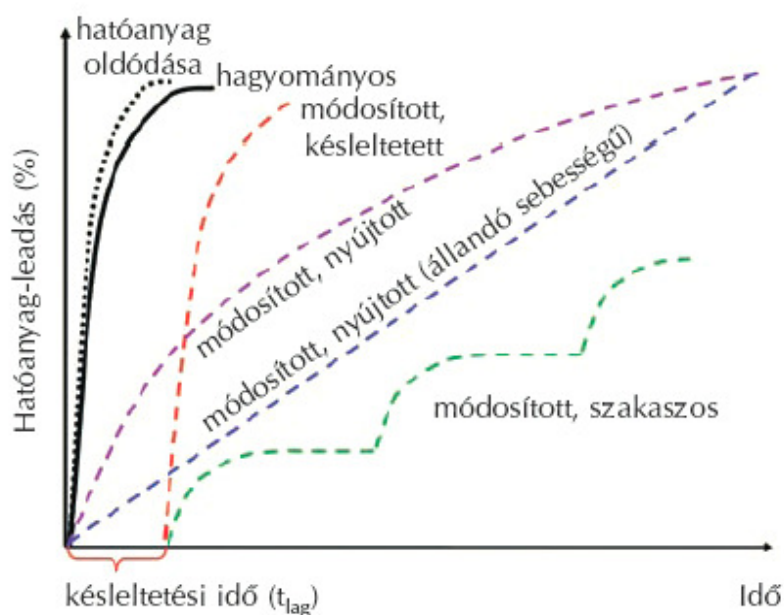
A hatóanyag-leadás *in vitro* vizsgálata a készítmény *in vivo* viselkedését modellezi, célja a gyógyszerformából történő hatóanyag-felszabadulás sebességének és mértékének jellemzése. A kioldódás vizsgálata nélkülözhetetlen szerepet tölt be a készítmény farmakokinetikai viselkedésének előrejelzésében. A mátrix tabletták hatóanyag-leadása a gyógyszerkönyvi ajánlások alapján forgókosaras vagy forgólapátos kioldómódszerrel vizsgálható [63], a készülékek elrendezését a 14. ábra szemlélteti.



14. ábra - Tabletták kioldódás vizsgálatára alkalmazható forgókosaras és lapátos módszerek [64]

A bioreleváns kioldódási körülmények megfelelő kioldóközeggel biztosíthatók. Megfelelő pH-jú kioldóközeggel modellezhetők a gasztrointesztinális traktus különböző szakaszai, a kevertetés megválasztásával a gasztrointesztinális perisztaltika, enzimek és felületaktív anyagok alkalmazásával pedig a gyomor-bél szakasz enzimeinek és az epének a hatása is vizsgálható.

A kiválasztott módszerrel meghatározható a készítmény kioldódási kinetikája. A kapott kioldódási görbék alapján becsülhető a készítmény in vivo viselkedése. A különböző hatóanyag-leadó rendszerek kioldódási görbe típusait a 15. ábra mutatja.



15. ábra – Különböző típusú készítmények kioldódási profiljai [65].

Hagyományos (-): a hatóanyag kioldódása a kémiai szubsztancia alapvető fizikai kémiai tulajdonságaitól függ.

Késleltetett (---): a hatóanyag-leadás késleltetési idő után indul, pl. bevonat leoldódása után; főként rezervoár típusú készítmények.

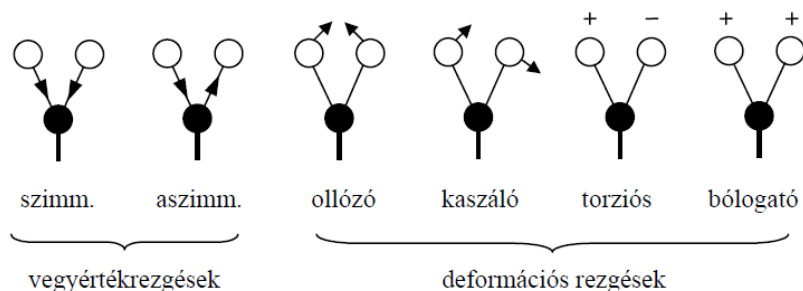
Nyújtott (---, ---): a hatóanyag-leadás lassú, fokozatos; főként mátrix készítmények.

Szakaszos, pulzatív (---): meghatározott ismétlődő időszakokban, lökészerűen szabadítanak fel meghatározott mennyiségű hatóanyagot a készítményből.

1.2. Az alkalmazott módszerek elméleti háttere

1.2.1. Fourier transzformációs infravörös spektroszkópia

A molekulákat felépítő atomok a molekulán belül egymáshoz képest elmozdulhatnak, kötéseik mentén rezeghetnek, a hosszabb molekulák hajladozhatnak, és kötéseik körül elfordulhatnak [66, 67]. A vegyértékrezgések a molekula egyes kötéseinek mentén, tehát annak megnyúlásával-összehúzóásával járó rezgéseket jelentik, míg a deformációs rezgések a molekula kötésszögeinek megváltozását okozzák. A 16. ábra a metilén csoport normálrezgéseit mutatja be [68].



16. ábra – A metilén csoport ($=\text{CH}_2$) vegyérték- és deformációs rezgései [68]

A mozgások frekvenciája és energiája elsősorban a részecskéket összekötő erőtől, és kémiai kötés típusától és a mozgásban résztvevő részecske tömegétől függ. Ennek alapján az adott atomok között létrejövő kötéstípusokhoz néhány jellemző energia tartozik, amelyeket infravörös technikával mérhetünk [66]. A molekulák forgásállapotai és normálrezgései az infravörös (IR) tartományba eső elektromágneses sugárzással gerjeszthetők, tehát az IR tartományban felvett abszorpciós spektrumok a molekulák forgás- és rezgésállapotairól szolgáltatnak információkat. A molekulában az atomok állandó rezgőmozgást végeznek, az infravörös fény e rezgéseket gerjeszti. A fény akkor nyelődik el, ha frekvenciája megegyezik valamelyik molekularezgés frekvenciájával [69]. Így az infravörös színképben csak azok a sávok fognak megjelenni, amely energiához tartozó intramolekuláris mozgásállapot-változás a molekula dipólus momentumát megváltoztatja.

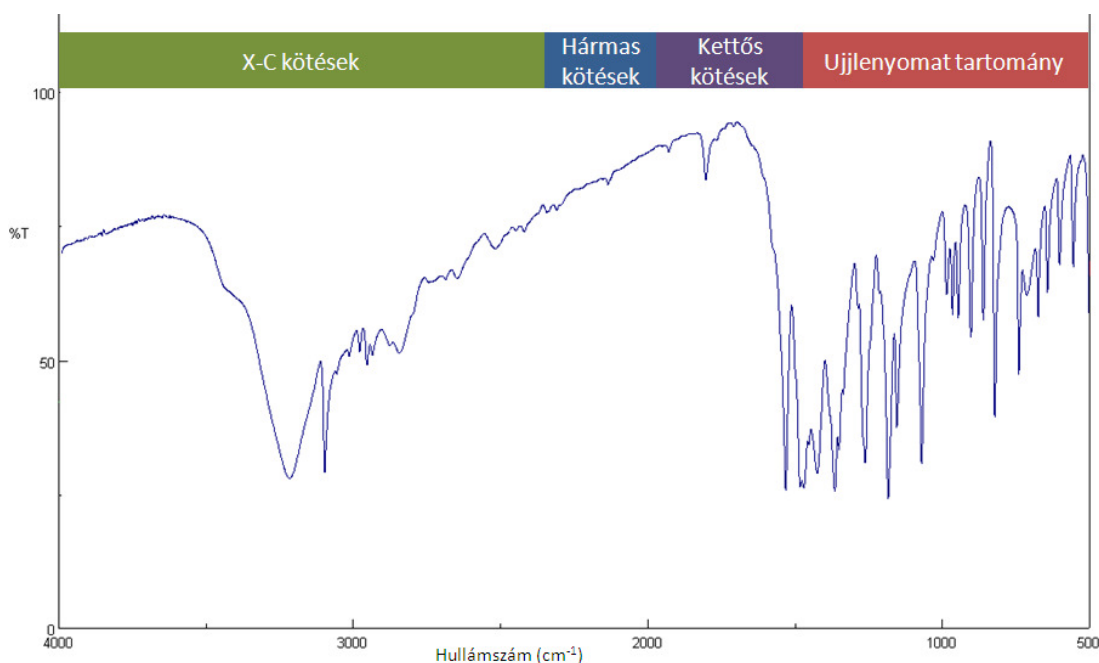
Az infravörös spektrumot négy jellegzetes tartományra oszthatjuk [70, 71], melyet a 17. ábra is szemléltet:

- $3700 - 2300 \text{ cm}^{-1}$ X-H kötések vegyértékrezgései:

Az -OH, -NH₂ és -NH csoportok vegyértékrezgései 3700 – 3100 cm⁻¹ hullámszámnál találhatóak. A -C-H kötést tartalmazó metil-, metilén-, és metincsoportok 3000 – 2750 cm⁻¹-nél abszorbeálnak. A ≡C-H vegyértékrezgések 3150 – 3000 cm⁻¹-nél, a =C-H és Ar-H kötésekhez tartozó sávok 3000 – 2750 cm⁻¹-nél jelennek meg.

- 2250 – 2000 cm⁻¹ hármass kovalens kötés és kumulált kettős kötés vegyértékrezgései,
- 1900 – 1540 cm⁻¹ a kettős kötés, mint pl. C=O, C=N és C=C kötések vegyértékrezgései,
- 1540 cm⁻¹ alatt ujjlenyomat tartomány; itt is található fontos vegyértékrezgések, mint pl. a C-Cl kötés, melynek sávja nagy intenzitású és 800 – 600 cm⁻¹ tartományban található, valamint itt abszorbeálnak a különféle deformációs rezgések is.

A III. táblázat a fontosabb kötések IR spektrumában megjelenő karakterisztikus hullámszámait foglalja össze.



17. ábra - Az infravörös spektrum négy jellegzetes tartománya a metronidazol modell hatóanyag felvett spektrumával

A Fourier transzformációs infravörös spektroszkópia nagy fényereje és felbontása miatt előnyös. Az infravörös sugárzást egy interferométerbe vezetjük, amely azokat a sugarakat erősíti, melyeknek hullámhossza az optikai úthossz egész számú többszöröse, a többi sugarat gyengíti vagy elnyeli. Folyamatosan változtatva az interferométer optikai úthosszát a hullámhossztartományt végigpásztázzuk. A mintán áteresztett fényt egy detektor érzékeli, így olyan elnyelési színeképet kapunk, amely nem az egyes hullámhosszak, hanem hullámhossz-kombinációk függvényében adja az elnyelést. Ebből a kombinált jelből a Fourier transzformáció segítségével kapjuk meg az elnyelési spektrumot a hullámhossz függvényében.

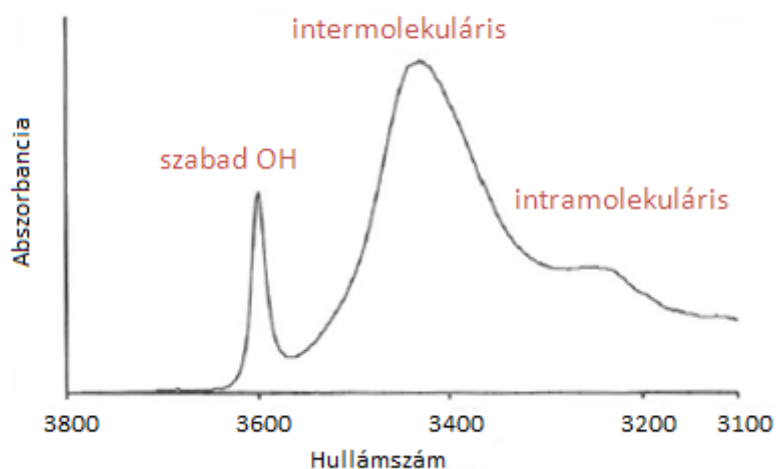
A Fourier transzformációs infravörös spektrométer előnye, hogy gyors és kis mennyiségű vagy alacsony koncentrációjú minta esetén is alkalmazható. Fényforrásként felhevített kerámia rudakat vagy szabályozható lézert használnak. Az infravörös spektrométerben található tükröknek, lencséknek az infravörös fényt át kell ereszteni, ezért alkáli-halogenidből készülnek.

Az infravörös spektrométerek folyamatos üzemű készülékek. A vízre érzékeny alkatrészek miatt folyamatos páramentesítés szükséges, ezért állandó „üzemi hőmérsékletet” kell biztosítani a készülék számára [66].

Az FT-IR spektroszkópia előnye tehát az alábbiakban foglalható össze:

- anyagigénye kicsi,
- roncsolásmentesen mér,
- az összes frekvenciát egyszerre detektálja,
- a hullámszám pontossága $0,01 \text{ cm}^{-1}$ -nél is jobb.

Az IR spektrumok sok információt tartalmaznak a hidrogén-kötésekről [72]. Általában az -OH és -NH csoportok érintettek az intermolekuláris hidrogén-hidak kialakításában. Az intermolekuláris hidrogénhidak azonosítása viszonylag egyszerű, az intramolekuláris hidrogénhidak azonosítása jóval nehezebb, szilárd fázisban igen bonyolult az elkülönítésük, ezt mutatja be a 18. ábra.



18. ábra – Szabad OH, inter- és intramolekuláris H-hidak azonosítása IR spektrumban [72]

III. táblázat - Fontosabb kötéstípusok karakterisztikus hullámszáma [70]

Kötéstípus	Hullámszám (cm-1)	Megjegyzés
O-H	3700 - 2500	ollózó-, torziós rezgés
szabad OH	3700 - 3600	
intermolekuláris H-híd	3450 - 3600	
intramolekuláris H-híd	3200 - 3550	
N-H, H-N-H	3500 - 3200	ollózó-, torziós rezgés
szabad NH	3300-3500	
H-kötéses NH	3070-3350	
C-H (acetilének)	3300	ollózó-, torziós rezgés
C-H (aromások)	3030	ollózó-, torziós rezgés
C-H (olefinek)	3100 - 3010	ollózó-, torziós rezgés
C-H (alifások)	2970 - 2840	ollózó-, torziós rezgés
S-H	2600 - 2550	ollózó-, torziós rezgés
Si-H	2300 - 2100	ollózó-, torziós rezgés
N=C=O	2270	ollózó-, torziós rezgés
C=N	2270 - 2240	ollózó-, torziós rezgés
C=C	2270 - 2100	ollózó-, torziós rezgés

N=N=N	2170 - 2130	aszimmetrikus vegyértékrezgés
C=C=C	1960	aszimmetrikus vegyértékrezgés
C=O	1870 - 1540	ollózó-, torziós rezgés
C=C (olefinek)	1690 - 1590	ollózó-, torziós rezgés
C=C (aromások)	1610 - 1500	ollózó-, torziós rezgés
N=N	1640 - 1570	ollózó-, torziós rezgés
C=N	1690 - 1470	ollózó-, torziós rezgés
N-H	1640 - 1510	deformációs rezgés
O=C-O	1620 - 1540	aszimmetrikus vegyértékrezgés
O-N=O	1670 - 1610	ollózó-, torziós rezgés
O=N-O	1650 - 1500	aszimmetrikus vegyértékrezgés
C-H	1490 - 1340	deformációs rezgés
CH ₃ (olefinek)	1430 - 1280	kaszálo rezgés
CH ₃	1390 - 1360	deformációs rezgés
O-H	1450 - 1210	deformációs rezgés
O=C-O	1420 - 1300	szimmetrikus vegyértékrezgés
C-N	1420 - 1020	ollózó-, torziós rezgés
C-O	1430 - 1050	ollózó-, torziós rezgés
C-N=O	1410 - 1310	ollózó-, torziós rezgés
N-N=O	1410 - 1310	ollózó-, torziós rezgés
C-F	1410 - 1000	ollózó-, torziós rezgés
O=S=O	1350 - 1300	aszimmetrikus vegyértékrezgés
N=N=N	1340 - 1180	szimmetrikus vegyértékrezgés
P=O	1300 - 1200	ollózó-, torziós rezgés

C-O-C	1270 - 1230	ollózó-, torziós rezgés
C-O-C	1200 - 1050	ollózó-, torziós rezgés
C=C=C	1060	szimmetrikus vegyértékrezgés
C-O-C (ciklikus)	1150 - 1050	ollózó-, torziós rezgés
P-O-C	1230 - 1000	ollózó-, torziós rezgés
Si-O	1100 - 1000	ollózó-, torziós rezgés
O=S=O	1160 - 1140	szimmetrikus vegyértékrezgés
C-O-O-C	890 - 820	ollózó-, torziós rezgés
O-H	900 - 850	bólogatórezgés
C-H	1000 - 690	bólogatórezgés
P-F	900 - 800	bólogatórezgés
P-O-P	970 - 930	bólogatórezgés

1.2.2. Molekulamodellzés

A kémiai folyamatok energiaváltozásokkal járnak, egy reakció irányát az határozza meg, hogy melyik irányban csökken az energia [69]. A mikrorendszerek tulajdonságait a Schrödinger-egyenlet alapján adhatjuk meg [73, 74].

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m} \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) + V \right] \Psi = E\Psi \quad (3)$$

ahol Ψ az elektron állapotára jellemző hullámfüggvény (x , y , z derékszögű térkoordináták függvénye), m az elektron tömege, h a Planck állandó, V a potenciális energia, E a részecske energiája az adott körülmények között.

A Schrödinger-egyenlet analitikus megoldása csak egyszerűbb potenciálfüggvények esetében végezhető el. A kvantumkémia mai módszerei a hullámfüggvény változók szerinti szeparálásán alapulnak. Egy többváltozós függvény szeparálása azonban csak valamilyen elhanyagolás vagy közelítés útján lehetséges. A módszerekben használhatnak kísérletesen meghatározott paramétereket vagy kizárólag a kvantumkémia összefüggéseit és néhány fizikai állandót alkalmaznak. Ezek alapján

megkülönböztetünk szemiempirikus és *ab initio* módszereket. A szemiempirikus és *ab initio* módszerek között jelentős sebességbeli és nem elhanyagolhatóan pontosságbeli különbség van [73].

A Hartree-Fock (HF) módszer lényege, hogy az elektronok nem atomi, hanem molekulapályákon helyezkednek el, ezek a molekulapályák előállíthatók úgy, hogy az egyes atomi pályák hullámfüggvényeit, mint bázist (azaz mint vektorokat) használjuk, és ebből a bázisból (ezekből a vektorokból) rakjuk össze a molekulapályát a megfelelő együtthatókkal.

A sűrűségfunkcionál (DFT, density functional theory) módszerek esetében a hullámfüggvényen alapuló számításokat olyan módszerrel váltjuk fel, amelyben elektronsűrűséggel számolunk. Különböző funkcionálok állnak rendelkezésre, amelyek segítségével más-más pontosságú becslés adható. A DFT módszerek valójában a két nagy csoport között helyezkednek el, mert a He-ra vagy homogén elektron gázra paraméterezett funkcionálok tartalmazzák. A B3LYP egy hibrid funkcionál, mivel empirikus paramétereket is használ. Általánosan elterjedt C, N, O, H atomokat tartalmazó rendszerek alapállapotú elektronsűrűségével kapcsolatos tulajdonságok számítására [75, 76]. A modern DFT szerepe a kémiában:

- szerkezetek meghatározása,
- spektroszkópiai eredmények értelmezése,
- reakciósebességek és mechanizmusok becslése,
- termokémiai tulajdonságok számítása nagyobb molekulákra [77].

A HF és a DFT módszerek megoldásához szükség van bázisokra, amelyek a könnyebb programozhatóság miatt Gauss-alakúak. A Pople- bázisok $x-yzG$ jelölésűek, melyben az x az atomok belső pályáit leíró Gauss-függvények számát, az yz pedig a vegyértékhéj két pályáját leíró Gauss-függvények számát adja meg. Pl.: 3-21G bázis az atomok belső pályáit 3 Gauss-függvénnyel írja le, míg a vegyértékhéj pályáit két olyan pályával, amelyek 2, illetve 1 primitív Gauss-függvényből állnak. A számítás annál pontosabb, minél több atomi pályát veszünk figyelembe. Végtelen számú pálya esetén a molekulapálya tökéletesen pontos lenne.

1.2.3. Pozitron annihilációs élettartam spektroszkópia – Doppler spektroszkópia

A pozitron annihilációs élettartam spektroszkópia (PALS) az anyagszerkezeti vizsgálati módszerek közé tartozik, amely alapja az Einstein által felismert anyag-energia egyenértékűségi elv érvényesülése: az elektronok és a pozitronok részecske-antirészecske párként egymás kölcsönös megsemmisítése közben részecskeként eltűnnek, annihilálódnak, miközben nagyenergiájú γ -sugárzás keletkezik: a „részecske-állapot” átalakul „energia-állapottá”. A keletkező sugárzás tulajdonságai összességükben pontosan megfelelnek az annihilációt megelőzően az elektron és pozitron megfelelő sajátságainak [78].

A mérés lényege, hogy egy különleges pozitron állapotot, az orto-pozitroniumot (o-Ps) vizsgálja. Az o-Ps egy könnyű hidrogénatomnak tekinthető, amelyben a protont egy pozitronra cseréljük. A pozitronok élettartamának mérésével az anyag elektronállapotairól, azok különböző körülmények között bekövetkező változásairól kaphatunk információt, hiszen az annihiláció miatt ennek az állapotnak az élettartama véges, vákuumban 125 pikoszekundum vagy 140 nanoszekundum lehet, spin állapottól függően [20].

Spektroszkópiai szempontból az o-Ps egyik legfontosabb tulajdonsága, hogy számára az anyagokban levő szabadtérfogatok - üregek, pórusok - potenciálgödörként jelennek meg. A pozitronium többé-kevésbé lokalizált állapotba kerül az ilyen szabadtérfogatokban, és élettartamát az „üreg” lokális elektronsűrűsége határozza meg. Ez jelenti az élettartam-spektroszkópia legnagyobb előnyét a hagyományos szerkezetvizsgáló módszerekkel szemben, amelyek pontosabb képet adnak ugyan a molekulák szerkezetéről, de a szabadtérfogatok láthatatlanok maradnak előttük. A módszer alkalmazhatósága tehát igen ígéretes, új távlatokat nyithat olyan folyamatok vizsgálatában, amelyek a mikro-és nanodimenzióban játszódnak le.

Az o-Ps atomok közepes élettartama (τ) a következő összefüggés szerint változik a szabadtérfogat üregeinek méretével:

$$\tau_{o-Ps} = \frac{1}{2} \left[1 - \frac{R}{R + \Delta R} + \frac{1}{2\pi} \sin \left(\frac{2\pi R}{R + \Delta R} \right) \right]^{-1} \quad (4)$$

ahol R az üreg sugara, ΔR pedig egy állandó, polimerek esetében 1.66 \AA .

A Doppler-spektrumok két empirikus paraméterrel jellemezhetők. Az ún. S -paraméter az annihilációs csúcs közepén kiválasztott csatornák és a teljes csúcs területének viszonyát adja meg. Az ún. w -paraméter a csúcs lefutó, háttérhez közeli részeinek viszonyát méri a teljes csúcsterülethez képest. Fizikailag az S -paraméter a kisimpulzusú elektronok mennyiségére jellemző, a w -paraméter pedig a nagy impulzussal rendelkező elektronok számától függ. Mindkét paraméter az összes pozitron állapotot jellemzi egyszerre, így egy-egy a mintára jellemző átlagértéknek tekinthető. Abszolút értékeik nem, csak változásaik értékelhetők.

A Doppler-spektrumot jellemző paraméterek az adott berendezéstől is függenek, ezért általában egy referenciaspektrumhoz viszonyítva adhatók meg. Az 1,000-ás érték azt jelenti, hogy a mért spektrum adott paramétere pontosan megegyezik a referenciaanyagével, azaz az adott elektronok aránya a mintában pontosan akkora, mint a referenciaanyagban.

A pozitron annihilációs élettartam spektroszkópiás módszer gyógyszer technológiai alkalmazása a 90-es évek végén kezdődött [79, 80], majd a 2000-es évek közepén terjedt el [81-92].

2. CÉLKITŰZÉSEK

Munkám során célul tűztem ki:

- polimer típusú segédanyagok szűrését szabályozott hatóanyag-leadású gyógyszerforma előállításához,
- a segédanyagok előzetes szűrővizsgálatának eredménye alapján szabályozott hatóanyag-leadást biztosító tabletták formulálását,
- a gyógyszerforma fizikai öregedésének vizsgálatát tárolási stressz körülmények (relatív nedvességtartalom, hőmérséklet, tárolási idő) között,
- a tárolt tabletták kioldódás-vizsgálatát, valamint a hatóanyag-felszabadulás kinetikájának elemzését a segédanyag fizikai öregedésének szempontjából,
- a polimer segédanyag szerkezetváltozása és a hatóanyag-felszabadulás közötti kapcsolat feltárását.

A kísérletes munkám során az alábbi kérdésekre kerestem a választ:

- Hogyan alakul a hatóanyag-polimer rendszer fizikai stabilitása a terhelés hatására?
- Hogyan függ a változás a hatóanyag, ill. a polimer segédanyag fizikai és kémiai tulajdonságaitól?
- Hogyan függ a változás a hatóanyag és segédanyag között létrejövő másodlagos kötésektől?
- Mennyire befolyásolja a mikroszerkezetben végbemenő változás a hatóanyag-felszabadulás stabilitását?

3. MÓDSZEREK

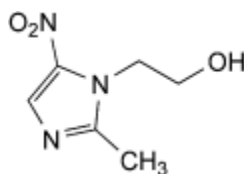
3.1. Modell hatóanyagok

A kísérleteket metronidazol (Unichem Laboratories, Maharashtra, India) és famotidin (Richter Gedeon Nyrt., Budapest) hatóanyagokkal végeztem.

3.1.1. Metronidazol

A metronidazol egy 5-nitroimidazol-származék, protozoon- és anaerob baktérium-ellenes terápiákban alkalmazzák [93]. A 19. ábra a metronidazol szerkezetét mutatja be.

Kémiai név:	2-(2-metil-5nitro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-etanol
Molekulatömeg:	171,2 g/mol
Küllem:	fehér vagy sárga kristályos por
Oldékonyság:	gyengén oldódik vízben, alkoholban, acetonban

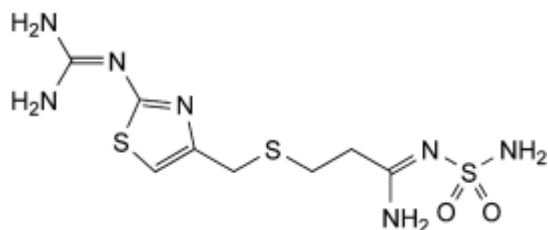


19. ábra – A metronidazol szerkezeti képlete [93]

3.1.2. Famotidin

A famotidin H₂-hisztamin-receptor-antagonista szer, gyomorsavtermelést csökkentő hatása miatt gyakran alkalmazzák peptikus fekélybetegségek kezelésében [94].

Kémiai név:	{3-[2-guanidino-(tiazol-4-il)]-metilszulfanil}- <i>N'</i> -szulfamoil-propánimidamid
Molekulatömeg:	337,4 g/mol
Küllem:	fehér vagy sárgás-fehér kristályos szubsztancia
Oldékonyság:	nagyon gyengén oldódik vízben és alkoholban, jól oldódik ásványi savak oldatában.
Polimorfia:	Polimorfiát mutat.



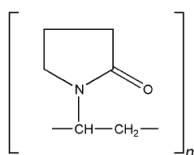
20. ábra – A famotidin szerkezeti képlete [94]

3.2. Alkalmazott segédanyagok

A mátrix tabletták formulálásához Povidont (Hungharopharma, Budapest), Kollidon SR-t (BASF, gysz.: 95132047G0), valamint Carbopol 71G (Noveon, gysz.: TW56GAJ066) polimert alkalmaztam.

3.2.1. Povidon

A poli(vinil-pirrolidon)-t vagy povidont széles körben használják főként a szilárd gyógyszerkészítményekben. A povidon vizes oldata alkalmazható kötőanyagként nedves granulálás során, filmbevonóként, szolubilizáló segédanyagként parenterális gyógyszerformákban, vagy félszilárd rendszerekben viszkozitást fokozó anyagként [95]. Kiváló oldékonysága miatt általában nem lassítja a hatóanyag kioldódását, de a nagyobb molekulatömegű és nagyobb viszkozitású povidonok lassabban oldódnak, ezért alkalmasak lehetnek módosított hatóanyag-leadó rendszerek formulálására [96]. Szerkezetét a 21. ábra mutatja.

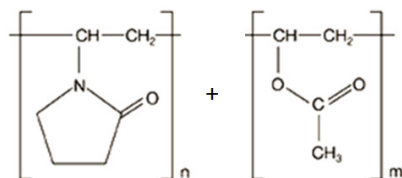


21. ábra - A povidont felépítő vinil-pirrolidon monomer szerkezeti képlete [95]

3.2.2. Kollidon SR

A Kollidon SR (sustained release) porlasztva szárított poli(vinil-acetát) és povidon 8:2 arányú fizikai keveréke [96]. A Kollidon SR szerkezeti képletét a 22. ábra szemlélteti. A Kollidon SR alkalmazható módosított hatóanyag-leadású tabletták, pelleték vagy granulák formulálására. Kiváló folyási tulajdonságai és jó kompresszibilitása miatt direkt préselesű mátrixtabletták előállítására is használható. A Kollidon SR

mennyiségének megfelelő megválasztásával (15 – 55 w/w%) akár 12 – 24 órás nyújtott hatóanyag-leadás is megvalósítható. Az irodalom szerint a hatóanyag kioldódása a Kollidon SR mátrixból általában pH-független, valamint nem függ sem az alkalmazott préserőtől, sem a tabletták keménységétől [97].

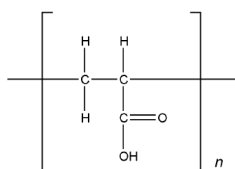


22. ábra – A Kollidon SR-t felépítő vinil-acetát és vinil-pirrolidon egységek [97]

3.2.3. Carbopol

A Carbopol vagy más néven karbomerek szintetikus nagy molekulatömegű akrilsav polimerek. A hagyományos gyógyszer technológiában főként folyékony és félszilárd gyógyszerformákban alkalmazzák, mint szuszpendáló vagy viszkozitásnövelő segédanyagot [95].

A monomer szerkezeti képletét a 23. ábra mutatja. A Carbopolok nem oldódnak, inkább diszpergálódnak vizes közegben. Azonban higroszkópos tulajdonsága miatt a polimert védeni kell a nedvességtől.



23. ábra – A Carbopol polimer akrilsav monomerének szerkezeti képlete [95]

A Carbopol típusú polimerek a kovalensen kereszt kötött polimerek csoportjába tartoznak, tehát ellentétben a lineáris hidrofíll polimerekkel már kis koncentrációban is képesek gélt létrehozni. A Carbopol-mátrixból történő hatóanyag-felszabadulás szabályozása inkább a polimer szerkezetéből, főként a kereszt kötések sűrűségéből adódik, mint a viszkozitásból. A kevesebb kereszt kötést tartalmazó polimerek esetén már kisebb koncentrációban is homogén gél szerkezet alakul ki. A lineáris polimerekkel ellentétben a magasabb viszkozitás nem eredményez lassabb hatóanyag-felszabadulást. Tehát a kevesebb kereszt kötést tartalmazó Carbopol, mint a Carbopol 971 vagy a

Carbopol 71G általában sokkal hatékonyabbak a hatóanyag-leadás szabályozásában, mint a több keresztkötést tartalmazó Carbopol (Carbopol 974).

A Carbopol anionos sajátságú polimer, ezért a Carbopol mátrixból pH-függő a hatóanyag-leadás. Alacsonyabb pH-n a polimer nem teljesen duzzad, tehát a kioldóközeg gyorsabban és mélyebbre tud penetrálni, így a hatóanyag kioldódása gyorsabb, mielőtt a teljes gélképződés megtörténne. Ahogy a pH nő, teljes duzzadás következik be a karboxil csoportok ionizációjának hatására. A beinduló gyors gélképződés a hatóanyag-kioldódását lassítja, és elnyújtott hatóanyag-leadást eredményez [98].

A Carbopol polimer savas karaktere módosíthatja a tablettamikrokörnyezet pH-ját. Ez hatással lehet a hatóanyag stabilitására és a mátrixon belüli oldhatóságára is. Az anionos karakterű polimer kationos hatóanyagokkal komplexet képezhet [99].

A karbomerek legfőbb előnyei az alábbiakban foglalhatók össze:

- segítségével már kis koncentrációban (3 - 30 w/w% -ban) alkalmazva is módosított hatóanyag-leadás valósítható meg,
- a polimer mennyiség megváltoztatásával széles skálán megvalósítható a módosított hatóanyag-leadás,
- jó kötőtulajdonságokkal bír, ezért nem szükséges a formulában más kötőanyagot alkalmazni,
- szintetikus, jól reprodukálható polimer,
- bioadhezív tulajdonságokkal is rendelkezik, így alkalmas lehet célzott hatóanyag-leadó rendszerek formulációjára is.

A Carbopol 71G jó folyási tulajdonságokkal rendelkezik, a Carbopol 971 típus granulált formája, amely így közvetlen préselésre is alkalmas. A nagy molekulatömeg és a keresztkötöttség miatt vízben nem oldódik, csak duzzad. Mivel a hatóanyag-felszabadulás szabályozásában a gélképződés játszik meghatározó szerepet, ezért a nagyobb préserővel préselt, nagyobb szilárdságú tabletták esetében nem várható szignifikáns változás a hatóanyag kioldódásában.

A kísérletekben alkalmazott mátrixképzők legfontosabb fizikai-kémiai tulajdonságait a IV. táblázat foglalja össze.

IV. táblázat – Az alkalmazott hidrofil mátrixképzők fizikai-kémiai tulajdonságai [96, 97, 100]

	Povidon - poli(vinil-pirrolidon)	Kollidon SR - poli(vinil-acetát) és poli(vinil-pirrolidon)	Carbopol 71G - karbomer A típusú homopolimer
Leírás	fehér vagy csaknem fehér, jól folyó por	fehér vagy csaknem fehér porlasztva szárított por	fehér, jól folyó, higroszkópos granulátum
Szemcseméret	50 – 250 µm (min. 85 %)	~ 100 µm	150 – 425 µm (min. 85 %)
Laza halmazsűrűség	0,400 – 0,500 g/cm ³	~ 0,450 g/cm ³	0,325 – 0,400 g/cm ³
Tömörített halmazsűrűség	0,500 – 0,600 g/cm ³	-	0,400 – 0,465 g/cm ³
Oldhatósági/ duzzadási tulajdonságok	vízben oldódik	vízben nem oldódik, csak duzzad	vízben nem oldódik, csak duzzad
Egyensúlyi víztartalom	higroszkópos ≤ 5 w/w %	≤ 5 w/w %	higroszkópos, 8 -10 w/w %
Üvegesedési hőmérséklet	~ 155 °C	~ 106 °C	~ 105 °C

3.3. Mintaelőkészítés és tablettázás

Hatóanyagoként 3-3 különböző összetételű tablettát készítettem. A formulált tabletták összetétele a következő:

- 30 mg hatóanyag
- 30 mg hidrofil mátrixképző: povidon vagy Kollidon SR vagy Carbopol 71G
- 119,2 mg mikrokristályos cellulóz (Avicel PH101; FMC)
- 1,8 mg magnézium-sztearát (Hungaropharma)

Az inert tulajdonságú mikrokristályos cellulóz a tablettázás megkönnyítését, az 1%-nyi magnézium-sztearát a megfelelő lubrikációt biztosította. Homogenizálást követően 8

mm átmérőjű kerek, lapos, metszett élű tablettákat állítottam elő közvetlen préseléssel, kézi üzemmódban Diaf típusú excenteres tablettázógéppel (Diaf TM20, Dánia). Az elkészült tabletták szilárdságát Pharmatest (8M, Dr. Schleuniger Pharmatron, Svájc) típusú készülékkel vizsgáltam.

A porvizsgálatokhoz a hatóanyag és a kiválasztott mátrixképző segédanyag 1:1 arányú homogenizált keverékeit alkalmaztam.

3.4. Tárolási körülmények

Az elkészített tablettákat és porkeverékeket gumidugós, jól záró üvegben tároltam 40°C-on 75%-os relatív páratartalomban 1, 2 és 4 hétig.

3.5. Kioldódás vizsgálatok

A vizsgálatokat SR8 Plus (Hanson Research, USA) típusú kioldódás vizsgáló készülékben végeztem 37 ± 0,5 °C-ra temperált, 900 ml térfogatú pH= 1,2 és pH= 6,8 kioldóközegekben. A keverőlapátok forgatási sebessége 75 rpm volt. Mintavételi időpontok: 0, 15, 30, 45, 60, 90 perc, majd ezt követően 30 percenként 480 percig.

A hatóanyag mennyiségét előzetes szűrést (10 mikron) követően UV-spektrofotometriás módszert alkalmazva, online kapcsolt Agilent 8453 típusú spektrofotométeren mértem. A kiértékelés famotidin hatóanyag esetén 266 nm (pH= 1,2) és 274 nm (pH= 6,8) hullámhosszon, metronidazol esetén pedig 277 nm (pH= 1,2) és 320 nm (pH= 6,8) hullámhosszon végeztem. A kalibrációt 5 ponton készítettem, a vizsgált tartományban az abszorbancia és hatóanyag koncentráció kapcsolata lineárisnak mutatkozott. A korrelációs együttható mindegyik esetben > 0,99 volt.

A kioldódási görbék kiértékelésénél lineáris regresszió, valamint a Microsoft Excel Solver funkciója segítségével a 3 párhuzamos mérés eredményeiből kapott átlag görbékre négy különböző, a hatóanyag-leadási profilra jellemző függvényt illeszttem, és meghatároztam az illesztések korrelációs együtthatóit. Az alkalmazott modellek az alábbiak voltak:

a) Nulladrendű modell

A hatóanyag-leadás sebessége állandó:

$$M_t/M_\infty = kt \quad (5)$$

M_t : a t időpontig leadott hatóanyag-mennyiség

M_∞ : a maximálisan leadható hatóanyag-mennyiség

k : a hatóanyag-leadás sebességi állandója

b) Elsőrendű modell

A gyógyszerformában lévő hatóanyag mennyisége időben exponenciálisan csökken, a hatóanyag-leadás sebessége a még ki nem oldódott hatóanyag mennyiségével arányos.

$$M_t/M_\infty = 1 - \exp(-kt) \quad (6)$$

c) Higuchi-modell

Elsősorban planáris mátrixokra alkalmazott modell, de más alakú rendszerekre is használható (K =állandó).

$$M_t/M_\infty = K t^{1/2} \quad (7)$$

d) Ritger és Peppas szemempirikus modellje

$$M_t/M_\infty = K t^n \quad (8)$$

Az egyenletben a K állandó, n pedig a hatóanyag-leadás típusára jellemző kitevő. Ha n értéke 0,5, a mechanizmus a Fick-transzportot közelíti, míg $n \approx 1$ esetén nulladrendű kinetikával jellemezhető a hatóanyag-leadás.

A kioldódási görbék modell-független összehasonlítását az illeszkedési faktorok alapján végeztem. A két faktort a gyógyszeriparban alkalmazott, FDA által ajánlott összefüggések [101, 102] alapján számoltam ki, amelyek a következők:

Különbözőségi faktor:

$$f_1 = \{ [\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|] / [\sum_{t=1}^n R_t] \} \times 100 \quad (9)$$

Hasonlósági faktor:

$$f_2 = 50 \times \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \times 100 \} \quad (10)$$

ahol n a mintavételi időpontok száma, R_t az eredeti, T_t a módosított készítményből adott időpontig kioldódott hatóanyag százalékos mennyisége. A hasonlónak mondott görbék esetében f_1 értéke 0-hoz közeli, f_2 pedig 50 és 100 közötti érték. Ez a kioldódási modelltől független összehasonlítás módosított hatóanyag-leadású készítmények esetében is alkalmazható, mivel a görbe lefutásától függetlenül az egyes pontpárok különbözőségét, illetve hasonlóságát vizsgálja.

3.6. FT-IR spektroszkópiás vizsgálatok

A szilárd minták infravörös spektrum felvételének az egyik legelterjedtebb formája a kálium-bromid- pasztilla készítése. A vizsgálandó mintánkat IR tisztaságú, száraz kálium-bromiddal achát mozsárban finom porrá őröltem. A vizsgálandó minta és a kristályos KBr aránya 1:200 volt. A kapott finom porkeveréket egyenletesen a sajtolóba töltöttem, majd a présgép segítségével - 7 tonna, 5 perc - pasztillává préseltem. A nagy nyomáson a kálium-bromidos keverék polimorf átalakuláson megy keresztül, így áttetsző, homogén, infraáteresztő pasztilla képződik. A spektrumokat 400 - 4000 cm^{-1} tartományban vettem fel 4 cm^{-1} -es felbontásban JASCO FT/IR-4200 (JASCO, Japán) spektrométerrel, a végső görbék 16 felvétel átlagából tevődnek össze. A spektrumok értékelésénél a mért karakterisztikus sávok alapján azonosítottam a molekulában lévő kötéseket, csoportokat és azok változásait.

3.7. Molekulamodellezés

Mivel az alkalmazott számítógép kapacitása nem elegendő a hosszú polimer láncokkal történő vizsgálatra, ezért az elemzéshez dimer egységeket használtam. A Kollidon SR esetén a szerkezet miatt vinil-pirrolidon dimert és vinil-acetát dimert is vizsgáltam. Minden *ab initio* számolást a Gaussian programmal végeztem, DFT számítási módszert, B3LYP funkcionált és 3-21G*, valamint 6-31G++ bázist alkalmaztam. A 3-21G bázisméret nem túl nagy, következésképpen a kapott optimális geometriák és energiaértékek nem tekinthetők pontosnak, de tájékoztató jellegűek a polimer láncok és a levegőből abszorbeált vízmolekulák között keletkező H-hidas komplexek szerkezetére vonatkozóan. A famotidin esetében a kénatomok miatt a számításoknál figyelembe kellett venni a 3d-pályákat is.

3.8. Famotidin és hordozó 1:1 arányú keverékek pozitron annihilációs élettartam spektroszkópia vizsgálatai

Az összetettebb szerkezetű famotidin hatóanyag esetén a mikroszerkezeti változásokat is mutató, pozitron élettartam spektroszkópiás vizsgálatokat is végeztem.

A következő mintákat vizsgáltam:

a) referenciaanyagok (hatóanyag és hordozók):

- famotidin
- Carbopol 71G
- Povidon, Ph. Eur
- Kollidon SR

b) keverékek: A famotidin és a fenti hordozók 1:1 arányú fizikai keverékei.

A mintákat előzetesen a 3.4. pontban leírtak alapján tároltam.

A vizsgálati labor hőmérséklete 18 - 22 °C, relatív páratartalma átlagosan 60 – 65 % volt. Kétféle mérést végeztem a mintákon párhuzamosan. A szabadterfogat üregméreteinek és az üregméret-eloszlások változásának nyomon követésére pozitronélettartam-spektroszkópiát alkalmaztam. A szupramolekuláris szerkezetváltozás követésére az annihilációs sugárzás energia-eloszlását Doppler-spektroszkópiával mértem.

3.8.1. Doppler-spektroszkópia

A Doppler-spektrométer egy nagytisztaságú germánium-detektorból (Detector Systems GmbH, PGC1517), egy spektroszkópiai erősítőből (Canberra 2026) és egy Nucleus sokcsatornás analizátor-kártyából állt. A Doppler-spektrumokat 1024 csatornában regisztráltam, az annihilációs csúcs teljes területe kb. 256 csatorna volt. A berendezés energiafelbontása 510 keV-nál 1,1 keV volt.

Minden minta esetében öt spektrumot értékeltem. A mérések előtt és után két-két referenciaspektrumot is felvettem. Meghatároztam a spektrumok S - és w -paramétereit, majd ezeket normáltam a referenciaspektrumok paramétereinek átlagára. A közölt eredmények mindenütt az öt mérés átlagát mutatják, a megadott hibák az öt mérés szórását mutatják. A vizsgálat során a referenciaanyag szilikongumi volt.

3.8.2. Pozitronélettartam mérések

A mérésekhez 10^5 Bq aktivitású ^{22}Na -sugárforrást használtam. A hordozómentes forrás vékony kaptonfólia tokban volt, amely a pozitronok kb. 5%-át nyelte el, így a kiértékeléseknél nem vettem figyelembe.

A mérőberendezés egy ún. gyors - gyors koincidencia kör volt. A fotondetektorok BaF_2 szcintillátor-kristályokból és XP2020Q gyors fotoelektron-sokszorozókból épültek fel. Az elektronika standard ORTEC egységekből állt. Az élettartam-spektrumokat egy Nucleus sokcsatornás analizátor-kártya gyűjtötte 4096 csatornába 9.6 ps-os csatornaidővel. A berendezés időfelbontása 200 ps volt. Mintánként öt spektrumot vettem fel.

A felvett élettartam-spektrumokat kétféle módszerrel értékeltem ki. Egyrészt, diszkrét pozitron-élettartamokat feltételezve, az általánosan használt RESOLUTION [103] programmal meghatároztam a pozitron állapotok átlagos élettartamait. Másrészt a MELT [104] programmal folytonos élettartam-eloszlásokat is számoltam. A kétféle kiértékelés között alapvetően az a különbség, hogy a diszkrét kiértékelés egy átlagértékkel jellemzi az adott pozitron állapotot.

A folytonos élettartam-eloszlás számolása jóval informatívabb. Részletes képet ad az üregméretekről, ám statisztikailag megbízhatatlanabb eredményt szolgáltat.

A diszkrét kiértékeléseknél az öt spektrum átlagát, a folytonos eloszlások számolásánál pedig az összspektrumot vettem figyelembe. A kétféle kiértékelés összehasonlításához az összspektrumokat használtam.

A diszkrét kiértékelések esetében négy pozitron állapotot lehet elkülöníteni. Ezek közül a két rövidebb fizikai értelmezése rendkívül bonyolult, az elvégzett mérések alapján nem lehetséges. Hasonlóképpen az élettartam-eloszlások esetében is a 0,6 ns feletti részt elemeztem részletesen, mert ezek az élettartamok a pozitronium-atom különböző állapotaihoz társíthatók. Az üregméret meghatározására az 1 ns fölötti élettartamok használhatók megbízhatóan.

4. EREDMÉNYEK

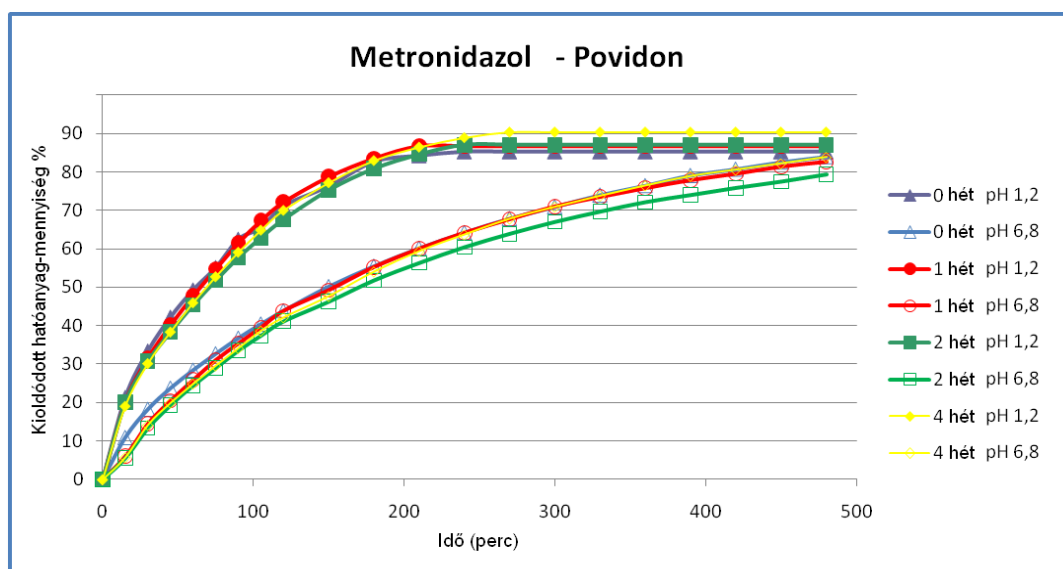
4.1. Tabletta-paraméterek vizsgálata

Minden összetétel esetén a Ph. Eur. előírásainak megfelelő szilárdságú, 50 - 65 N (egyedi szilárdság $SD \pm 5 - 10 \%$) átlagszilárdságú, $181 \text{ mg} \pm 0,5 - 1,8 \%$ átlagtömegű ($n= 12$, egyedi tömeg $SD \pm 5,6 - 8,8 \%$) mátrixtablettákat állítottam elő.

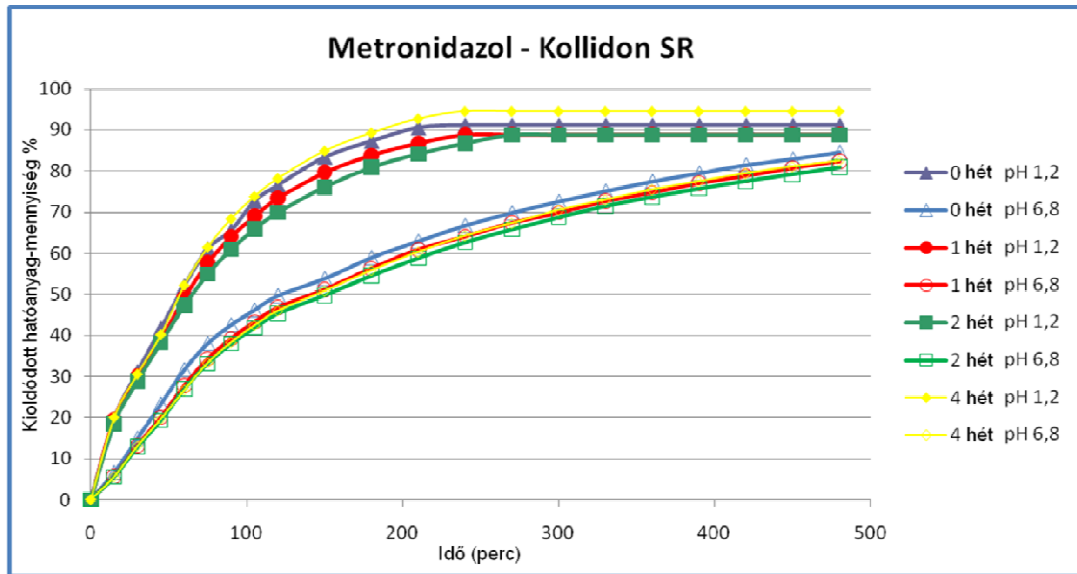
4.2. A hatóanyag-polimer szupramolekuláris interakció vizsgálata

4.2.1. Az interakció hatása a kioldódás vizsgálatok eredményére

A különböző közegekben más kioldódási kinetikát tapasztaltam a tabletták vizsgálata során. A metronidazol gyorsabb kioldódást mutat savas pH-n, míg pH=6,8-as közegben a polimer mátrixból történő diffúzió határozza meg a hatóanyag kioldódását. A vinil-pirrolidon típusú mátrixok vizsgálatánál nem tapasztaltam szignifikáns különbséget a nem tárolt és tárolt tabletták kioldódási profiljainak összehasonlítása során. A metronidazol hatóanyagot tartalmazó povidon és Kollidon SR mátrixok kioldódási görbéit a 24. és 25. ábra mutatja be.



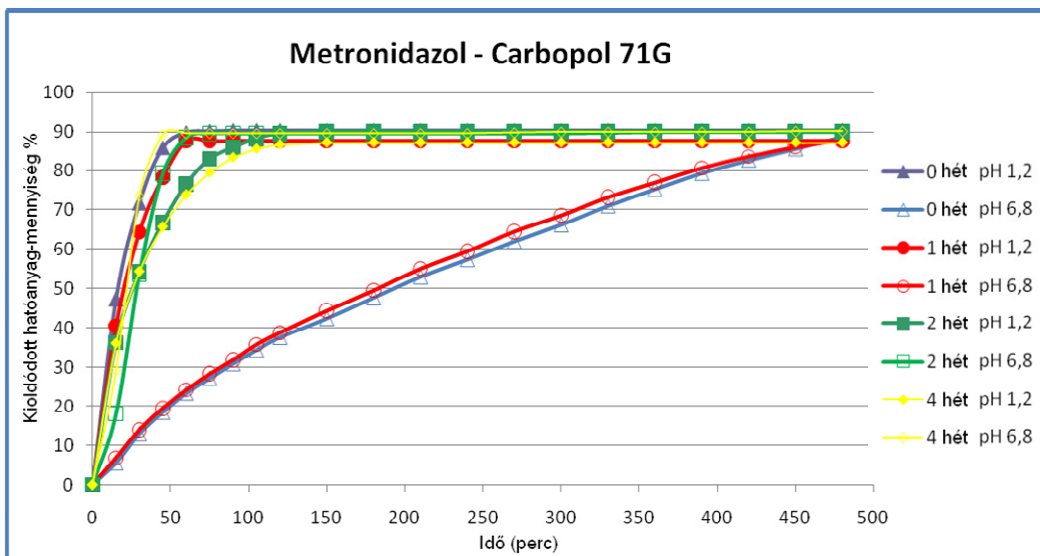
24. ábra – Metronidazol hatóanyagú, különböző ideig tárolt povidon-mátrixtabletták kioldódási átlaggörbéi pH=1,2 és pH=6,8 kioldóközegekben, $n=3$. A mintavételi pontokra számolt $SD \pm 0,30 - 9 \%$ volt.



25. ábra – Metronidazol hatóanyagú, különböző ideig tárolt Kollidon SR-mátrix-tabletták kioldódási átlaggörbéi pH=1,2 és pH=6,8 kioldóközegben, n=3. A mintavételi pontokra számolt SD $\pm 0,28 - 10\%$ volt.

A Carbopol tartalmú minták esetén egészen más viselkedést figyeltem meg. Nagyon gyors, szinte pillanatszerű kioldódást tapasztaltam savas közegben, a kioldódást a mátrix gyors eróziója határozta meg. Alacsonyabb pH-n a Carbopol nem teljesen duzzad, így a kioldóközeg gyorsabban és mélyebbre tud penetrálni. Mivel nincs teljes gélképződés, a metronidazol kioldódása gyorsabb. pH=6,8-as közegben a friss és az 1 hetig tárolt tabletták hatóanyag-kioldódása lassabb, szinte lineáris. A 2 és 4 hétig tárolt minták pH=6,8-as kioldódási profilja jelentősen változott, néhány perc alatt a teljes hatóanyag-mennyiség kioldódott.

A tárolt metronidazol hatóanyagú Carbopol mátrixtabletták kioldódási görbéit a 26. ábra mutatja be. A különböző mátrixok kioldódási görbéire vonatkozó modellek korrelációs együtthatóit az V. táblázat, a számított különbözőségi és hasonlósági faktorokat a VI. táblázat tartalmazza.



26. ábra – Metronidazol hatóanyagú, különböző ideig tárolt Carbopol-mátrixtabletták kioldódási átlaggörbéi pH=1,2 és pH=6,8 kioldóközegben ,n=3. A mintavételi pontokra számolt SD $\pm 0,12 - 8 \%$ volt.

V. táblázat – Metronidazol hatóanyagú mátrixtabletták kioldódásának korrelációs együtthatói

Tárolás	Modell Minta	Povidon		Kollidon SR		Carbopol	
		pH=1,2	pH=6,8	pH=1,2	pH=6,8	pH=1,2	pH=6,8
0	nulladrendű	0,7966	0,9577	0,7911	0,9331	0,4659	0,9845
	elsőrendű	0,9699	0,9778	0,9687	0,9581	0,6959	0,9947
	Higuchi	0,9181	0,9968	0,9128	0,9878	0,6532	0,9954
	R&P	0,9593	0,9940	0,9515	0,9816	0,7956	0,9990
1 hét	nulladrendű	0,7999	0,9526	0,8033	0,9400	0,4927	0,9807
	elsőrendű	0,9725	0,9745	0,9739	0,9640	0,7273	0,9930
	Higuchi	0,9188	0,9930	0,9207	0,9891	0,6782	0,9964
	R&P	0,9557	0,9904	0,9558	0,9845	0,8109	0,9990
2 hét	nulladrendű	0,8303	0,9563	0,8285	0,9435	0,5980	0,5256
	elsőrendű	0,9838	0,9771	0,9833	0,9669	0,8310	0,5723
	Higuchi	0,9378	0,9940	0,9369	0,9903	0,7720	0,7002
	R&P	0,9651	0,9920	0,9645	0,9862	0,8789	0,6610
4 hét	nulladrendű	0,8369	0,9600	0,8019	0,9443	0,5961	0,4685
	elsőrendű	0,9864	0,9800	0,9734	0,9676	0,8285	0,5122
	Higuchi	0,9414	0,9942	0,9191	0,9903	0,7707	0,5494
	R&P	0,9654	0,9930	0,9532	0,9864	0,8793	0,6066

A legnagyobb korrelációs faktort félkövér dőlt betűvel emeltem ki.

VI. táblázat – Metronidazol hatóanyagú mátrixtabletták számított különbözőségi és hasonlósági faktorai

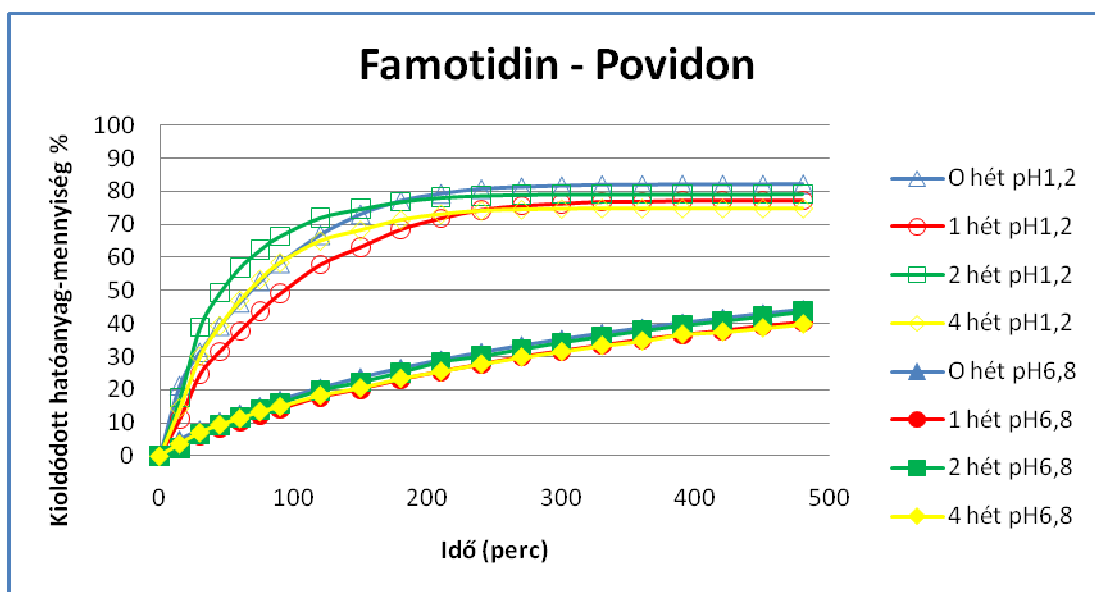
Metronidazol	Együtthatók	Povidon		Kollidon SR		Carbopol	
		pH=1,2	pH=6,8	pH=1,2	pH=6,8	pH=1,2	pH=6,8
0 – 1 hét	f ₁	2,18	2,55	3,34	4,66	3,76	3,02
	f ₂	86,45	83,77	77,73	77,63	74,44	86,42
0 – 2 hét	f ₁	3,20	7,77	5,28	6,88	4,42	67,29
	f ₂	78,45	68,44	67,72	70,04	57,43	20,67
0 – 4 hét	f ₁	4,79	3,06	3,01	4,95	3,71	71,57
	f ₂	70,97	80,49	78,43	75,74	55,60	19,33

A nem hasonló görbék együtthatóit félkövér dőlt betűvel emeltem ki.

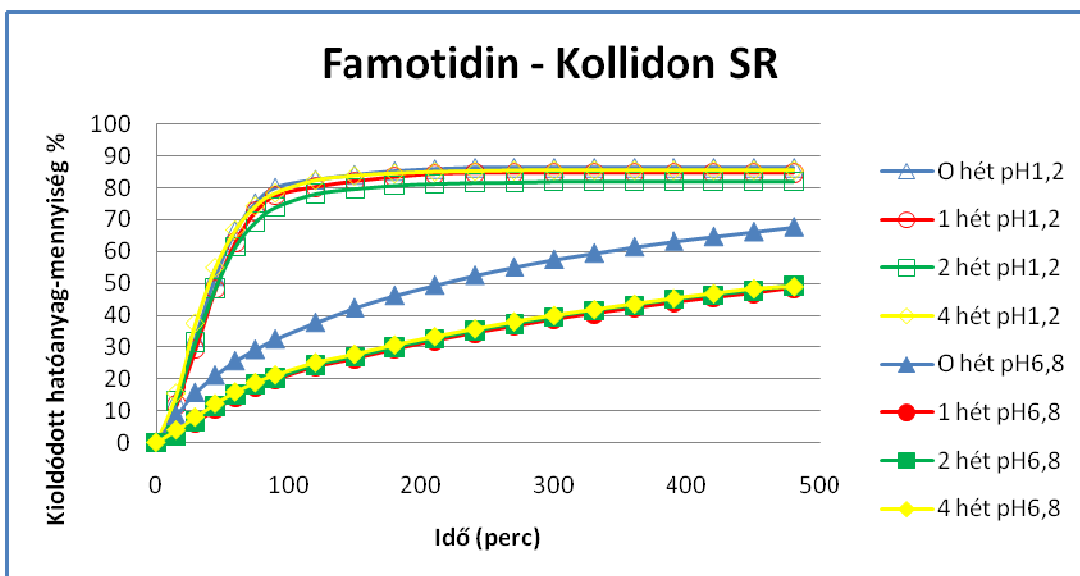
A különböző ideig tárolt famotidin hatóanyagú mátrixtabletták kioldódási görbéit a 27 - 29. ábra mutatja be. A görbékre vonatkozó modellek korrelációs együtthatóit a VII. táblázat tartalmazza, a számított különbözőségi és hasonlósági faktorokat pedig a VIII. táblázat foglalja össze.

Savas közegben minden esetben a famotidin gyors kioldódását tapasztaltam. A pH=6,8-as közegben jobban érvényesült a mátrix hatóanyag-leadást szabályozó tulajdonsága. A povidonos és a Carbopolos mátrixok esetén nem tapasztaltam szignifikáns eltérést a friss és tárolt tabletták vizsgálatait esetén.

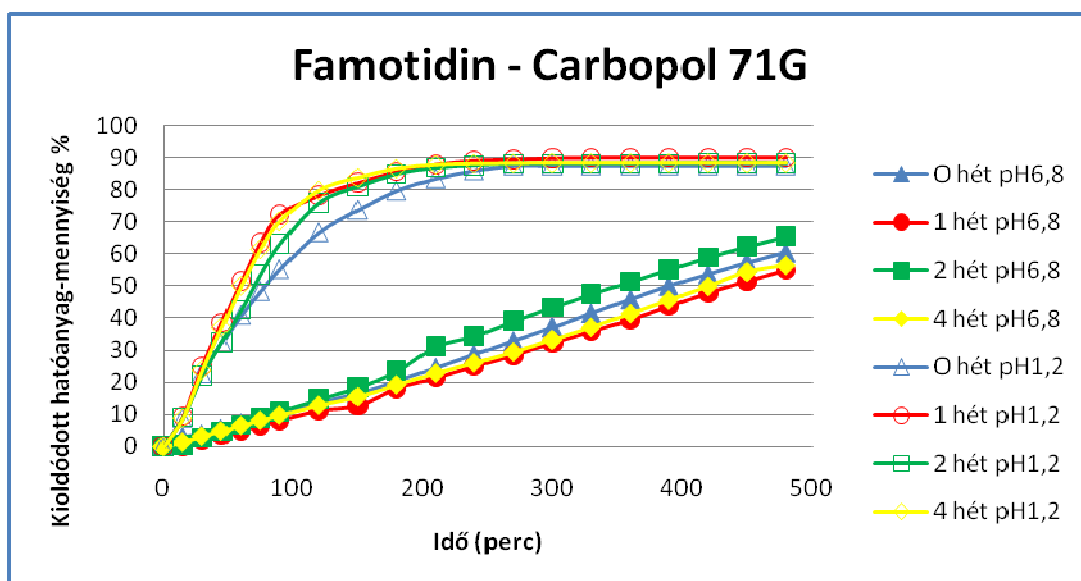
A Kollidon SR hordozó esetén a friss tablettákból pH=6,8-on lassú kioldódást tapasztaltam. A tárolás során a hatóanyag kioldódása tovább lassult, 8 óra alatt a hatóanyag kb. 50 % -a oldódott ki. A görbék összehasonlítására vonatkozó különbözőségi faktorok értéke több mint 15 ($f_1 = 32,63 - 34,70$), a hasonlósági faktorok értéke pedig kevesebb, mint 50 ($f_2 = 41,60 - 46,30$), tehát a két kioldódási profil nem tekinthető hasonlóknak.



27. ábra – Famotidin hatóanyagú, különböző ideig tárolt povidon-mátrixtabletták kioldódási átlaggörbéi pH=1,2 és pH=6,8 kioldóközegben, n=3. A mintavételi pontokra számolt SD általában $\pm 0,30 - 3 \%$ volt, egy mintavételi pont esetében sem haladta meg a 18,3 %-ot.



28. ábra – Famotidin hatóanyagú, különböző ideig tárolt Kollidon SR-mátrixtabletták kioldódási átlaggörbéi pH=1,2 és pH=6,8 kioldóközegben, n=3. A mintavételi pontokra számolt SD általában $\pm 0,25 - 3 \%$ volt, egy mintavételi pont esetében sem haladta meg a 7,7 %-ot



29. ábra – Famotidin hatóanyagú, különböző ideig tárolt Carbopol-mátrixtabletták kioldódási görbéi pH=1,2 és pH=6,8 kioldóközegben, n=3. A mintavételi pontokra számolt SD általában $\pm 0,14 - 3 \%$ volt, egy mintavételi pont esetében sem haladta meg a 15,5 %-ot

Minden vizsgált minta esetében azt tapasztaltam, hogy - a hatóanyag és a polimer típusától függően - a maximálisan kioldódott hatóanyag-mennyiség nem érte el a teljes elméleti hatóanyag-tartalmat. Ennek valószínűsíthető okai lehetnek, egyrészt a kézi homogenizálásból származó hatóanyag veszteség, másrészt pedig az, hogy a polimer mátrix-rendszer a hatóanyag teljes mennyiségét a vizsgált kioldódási intervallum alatt nem engedte el. Ezt támaszthatja alá a mátrixból a polimer típusától függő, maximálisan kioldódott famotidin mennyiségében tapasztalt eltérés is. A famotidin és a vizsgált polimerek között kialakuló kötések számértékben összevethetőek (X. táblázat), vagy a Povidon és a Kollidon SR esetében lényegesen nagyobbak, mint a famotidin-víz és polimer-víz között létrejövő számított kötési energiák.

Elképzelhető az is, hogy a hatóanyagok savas közegben bomlást szenvedtek, de a vizsgált intervallumon belül a kioldódott hatóanyag-mennyiség tartalma nem változott, így az esetleges bomlást az alkalmazott UV spektrofotometriás módszerrel nem lehetett észlelni.

Ez a jelenség azonban sem a modellkísérlet értékelését, sem a kinetikai stabilitás összevetését nem befolyásolta [85, 105].

VII. táblázat – Famotidin hatóanyagú mátrixtabletták kioldódásának korrelációs együtthatói

Tárolás	Modell Minta	povidon		Kollidon SR		Carbopol	
		pH=1,2	pH=6,8	pH=1,2	pH=6,8	pH=1,2	pH=6,8
0	nulladrendű	0,8181	0,9748	0,6843	0,9471	0,8720	0,9988
	elsőrendű	0,9767	0,9897	0,8953	0,9693	0,9905	0,9902
	Higuchi	0,9313	0,9977	0,8310	0,9950	0,9581	0,9602
	R&P	0,9666	0,9985	0,8971	0,9899	0,9650	0,9744
1 hét	nulladrendű	0,8571	0,9793	0,6980	0,9668	0,7826	0,9960
	elsőrendű	0,9912	0,9926	0,9055	0,9838	0,9598	0,9856
	Higuchi	0,9517	0,9958	0,8407	0,9953	0,9012	0,9442
	R&P	0,9673	0,9983	0,9013	0,9951	0,9349	0,9617
2 hét	nulladrendű	0,7297	0,9757	0,6992	0,9651	0,8076	0,9984
	elsőrendű	0,9249	0,9960	0,9063	0,9824	0,9736	0,9965
	Higuchi	0,8709	0,9958	0,8433	0,9953	0,9158	0,9679
	R&P	0,9354	0,9983	0,9067	0,9947	0,9379	0,9809
4 hét	nulladrendű	0,7791	0,9770	0,8181	0,9634	0,7714	0,9986
	elsőrendű	0,9576	0,9909	0,9767	0,9813	0,9557	0,9907
	Higuchi	0,9050	0,9975	0,9313	0,9964	0,8927	0,9591
	R&P	0,9508	0,9998	0,9667	0,9950	0,9271	0,9734

A legnagyobb korrelációs faktort félkövér dőlt betűvel emeltem ki.

VIII. táblázat – Famotidin hatóanyagú mátrixtabletták számított különbözőségi és hasonlósági faktorai

Famotidin	Együtthatók	povidon		Kollidon SR		Carbopol	
		pH=1,2	pH=6,8	pH=1,2	pH=6,8	pH=1,2	pH=6,8
0 – 1 hét	f ₁	10,35	11,24	3,03	34,70	8,65	14,41
	f ₂	61,36	79,10	84,23	45,43	61,38	72,36
0 – 2 hét	f ₁	6,37	3,59	5,70	33,15	3,64	13,19
	f ₂	67,68	101,94	71,05	46,30	74,95	72,09
0 – 4 hét	f ₁	6,98	10,35	0,28	32,63	6,72	8,37
	f ₂	66,46	79,92	93,86	41,60	62,85	81,75

A nem hasonló görbék együtthatóit félkövér dőlt betűvel emeltem ki.

4.2.2. Az interakció vizsgálata FT-IR spektroszkópiával

A hatóanyagok FT-IR spektrumában megfigyelhető karakterisztikus csúcsokat a IX. táblázat foglalja össze.

IX. táblázat: A metronidazol és a famotidin FT-IR spektrumának jellegzetes csúcsai.

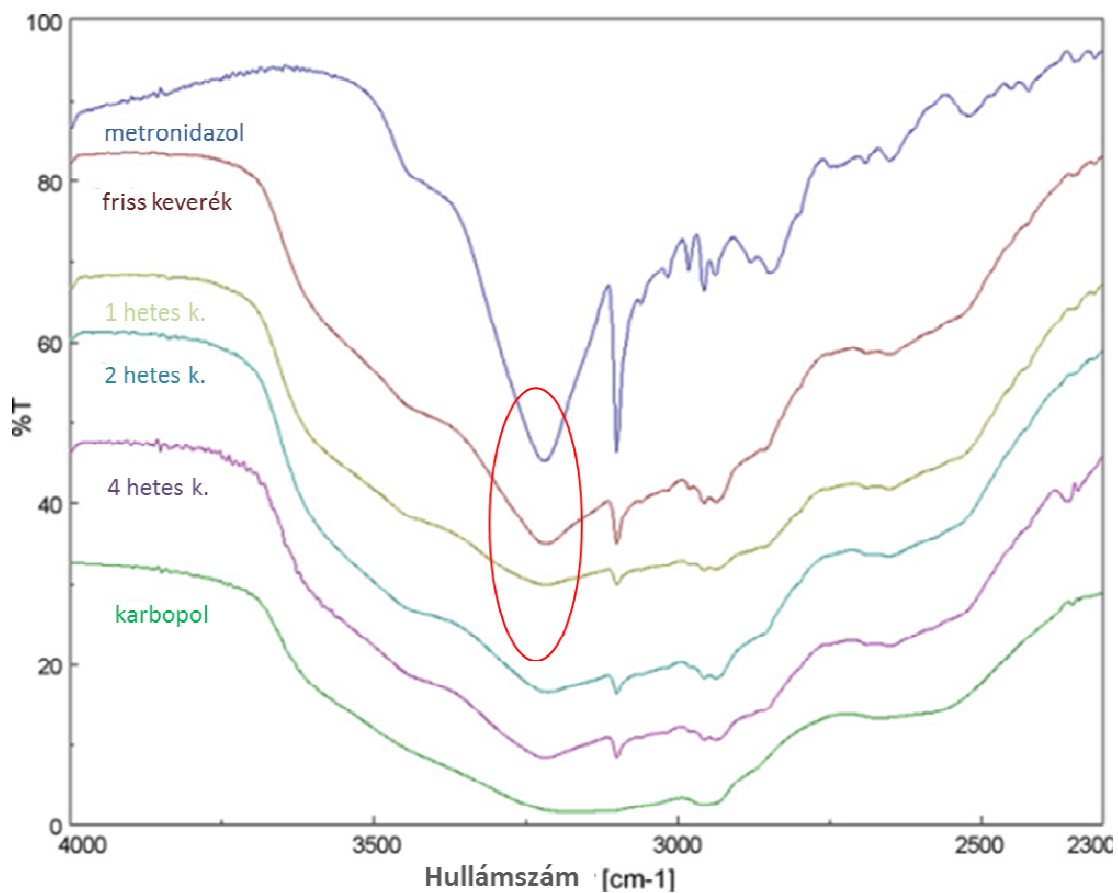
FT-IR spektrum	Hullámszám (cm^{-1})	Típus
<i>Metronidazol</i>	3320	OH-csoportra jellemző erős, széles sáv
	1535	NO_2 aszimmetrikus vegyértékrezgés
	1367	NO_2 szimmetrikus vegyértékrezgés
<i>Famotidin</i>	3505	NH-csoport (amid)
	3377	N-H aszimmetrikus rezgés (szulfonamid)
	3237	N-H szimmetrikus rezgés
	3103	CH-csoport (alkén)
	2938	
	1331	SO_2 aszimmetrikus
	1321	SO_2 aszimmetrikus
	1171, 1160	SO_2 szimmetrikus
	902	S-N rezgés

Minden esetben jellegzetes csúcs figyelhető meg a polimer típusú segédanyagok FT-IR vizsgálata során 3000 cm^{-1} hullámszámon, amely a víz jelenlétét jelzi a hidrofil segédanyagokban. A Carbopol vizsgálataiban során 1710 cm^{-1} , 1171 cm^{-1} és 1114 cm^{-1} hullámszámokon jelentkező csúcsok a karbonil-csoport jelenlétét mutatják. Ezek a jellegzetes csúcsok a metronidazol-Carbopol keverék vizsgálataiban során kissé eltolódtak, amely H-kötések kialakulására is utalhat.

A Kollidon SR és a povidon polimerek FT-IR spektruma nagyon hasonló: jellemző csúcsok figyelhetők meg 2954 vagy 2966 cm^{-1} hullámszámon a CH-csoport rezgéseit mutatva, illetve a karbonil-amid csoport jelenlétét mutatva 1662 cm^{-1} , illetve 1664 cm^{-1}

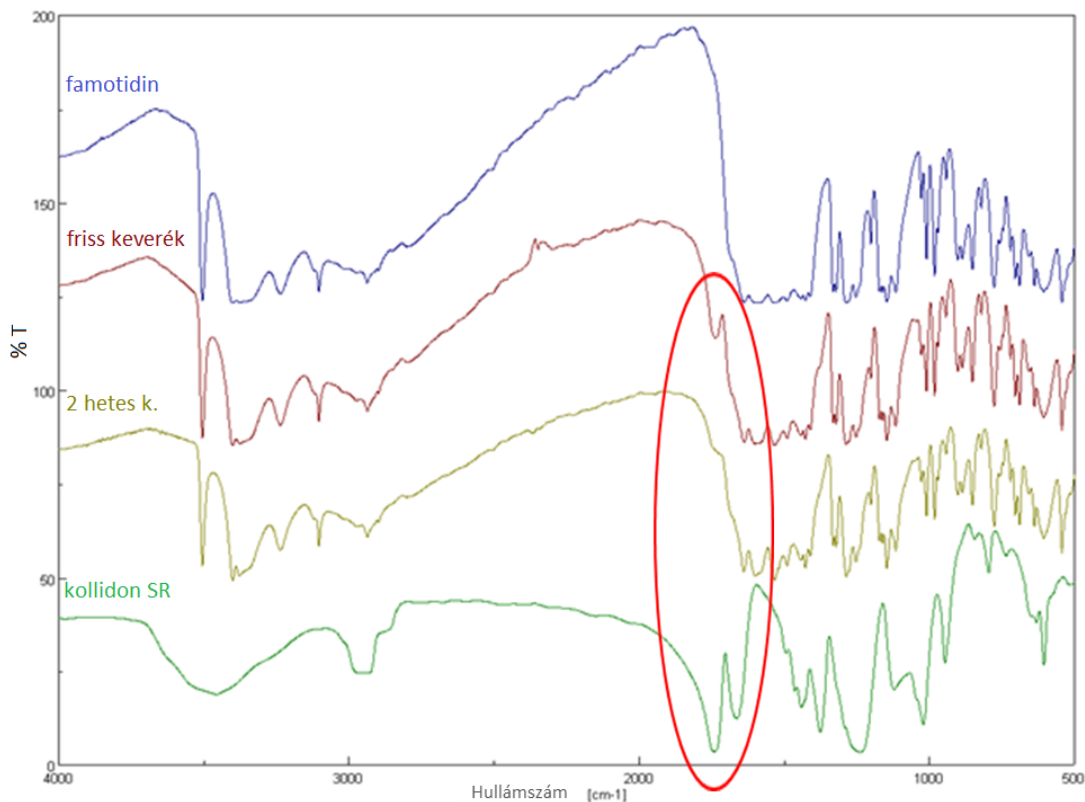
hullámszámokon. A kopolimer típusú Kollidon SR spektrumában ezen kívül még a karbonil-észter jelenlétére utaló csúcsok is jelentkeznek 1741 cm^{-1} , 1238 cm^{-1} és 1021 cm^{-1} hullámszámokon.

A vizsgált keverékek FT-IR spektrumai a hatóanyag és a segédanyag jellegzetes csúcsait mutatják. A friss és tárolt metronidazolos keverékek vizsgálata során nem tapasztaltam jelentős változást az FT-IR spektrumban. Csak a Carbopolos keverékek esetén figyelhető meg változás: a metronidazol FT-IR spektrumában 3320 cm^{-1} hullámszámon a hidroxil csoportra jellemző erős széles sáv a tárolás során elvesztette karakterisztikus formáját. Ezt szemlélteti a 30. ábra.



30. ábra – A metronidazol és Carbopol, valamint keverékeinek (jelölése az ábrán: k.) FT-IR spektruma: A tárolt keverékekben megváltozik a metronidazol hidroxil csoportjára jellemző csúcs.

A famotidines keverékek közül a famotidin – Kollidon SR keverékben 2 hét tárolást követően a karbonil észterre jellemző csúcs (1741 cm^{-1}) elmosódott. Ez arra utal, hogy a famotidin és Kollidon SR észtere között erősebb másodlagos kötés alakulhatott ki a tárolás során. Ezt szemlélteti a 31. ábra.

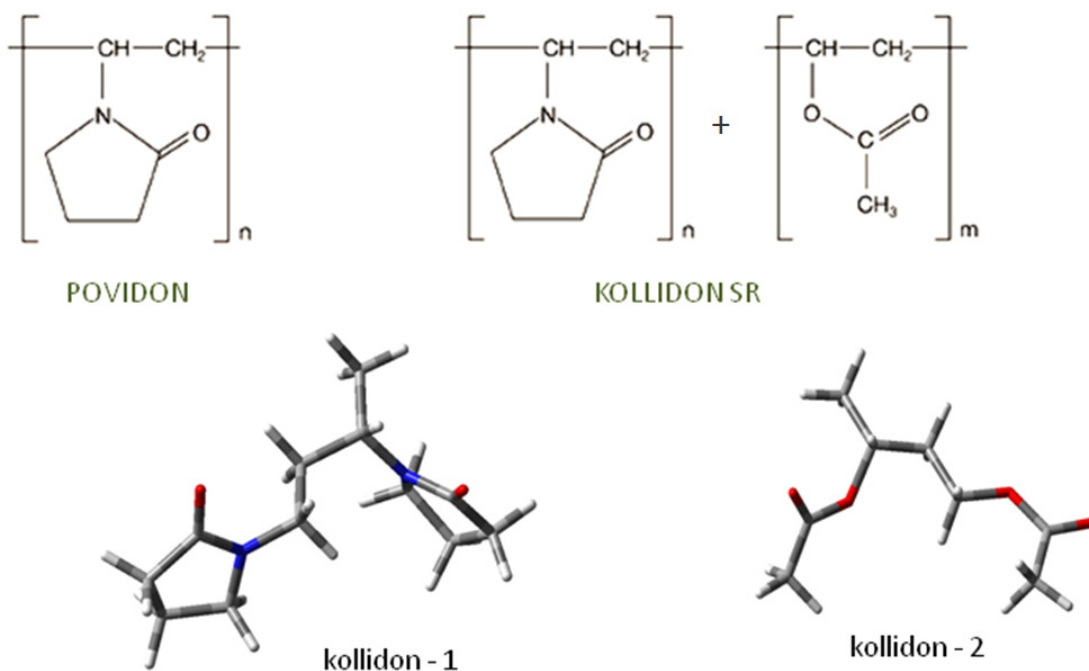


31. ábra – Famotidin – Kollidon SR keverék FT-IR spektruma: A friss keverék felvett spektrumában a hatóanyag és polimer jellegzetes csúcsai jelentkeznek, a tárolás során azonban (2 hetes keverék) változás tapasztalható a hordozó karbonil-észter részletére jellemző sávban.

4.2.3. A hatóanyag-polimer interakció in silico elemzése

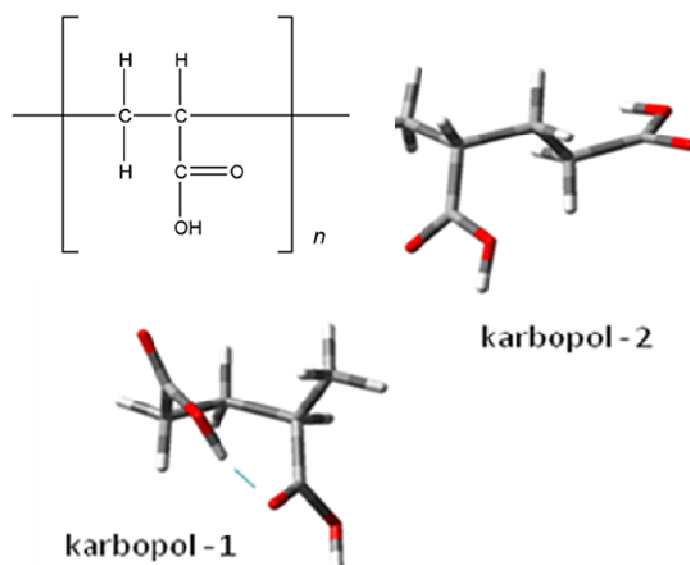
4.2.3.1. Polimerek

Minden esetben két monomerből álló modellmolekulával helyettesítettem a hosszú polimerláncokat. A Kollidon SR esetében a keveréket alkotó két polimer dimert a *kollidon-1* illetve a *kollidon-2* nevekkel jelöltem, amelyeket a 32. ábra mutat be. A *kollidon-1* jelölés a minta vinil-pirrolidon részleteire utal, míg a *kollidon-2* megjelölés a minta poliészter jellegű részleteire utal.



32. ábra – A poli-(vinil-pirrolidon) típusú polimerek szerkezete és a modellezés alapján meghatározott vinil-pirrolidon dimer (*kollidon-1*) és vinil-acetát dimer (*kollidon-2*) térbeli szerkezete. Az atomok színekódja: fehér - H, szürke - C, piros - O

A Carbopol esetében két elképzelhető dimer szerkezetet lehetett megkülönböztetni. A lehetséges szerkezeteket a 33. ábra tartalmazza. Az egyikben (*karbopol-1*) az “oldalláncok” karbonát-csoportjai között kialakul egy intramolekuláris hidrogénhíd, a másikban (*karbopol-2*) nem. Mivel a hidrogénhíd számított energiája nem túl nagy (X. táblázat), és kialakulása jelentős láncmozgásokat igényel, feltételezhető, hogy a valódi polimerben a két szerkezet véletlenszerűen elrendeződve, felváltva fordul elő.

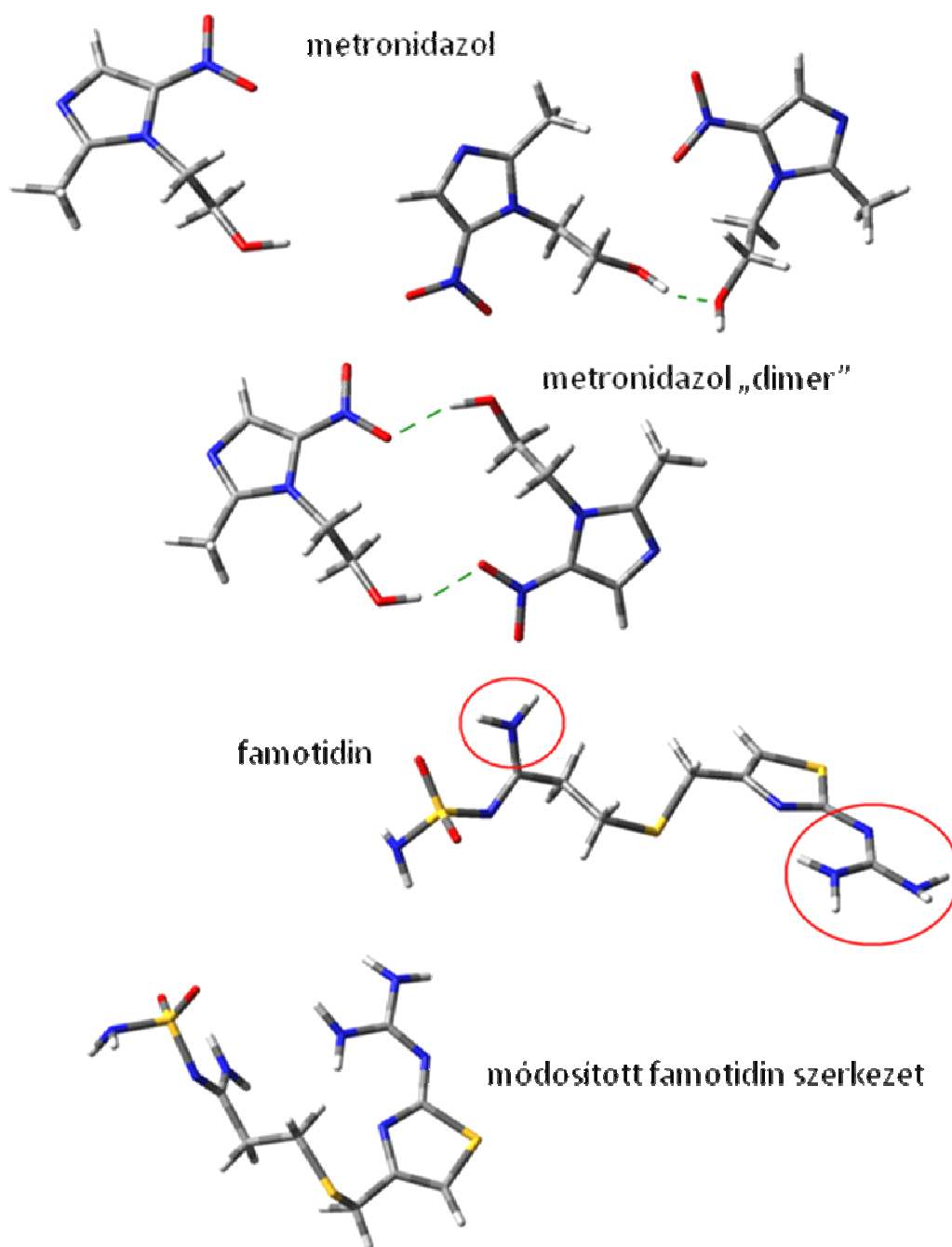


33. ábra – A Carbopol polimer szerkezete és a modellezés alapján meghatározott két dimer térbeli szerkezete. Az atomok színek: fehér - H, szürke - C, piros - O

4.2.3.2. *Hatóanyagok*

A hatóanyagok számított szerkezetét a 34. ábra szemlélteti. A metronidazol esetében számításokat végeztem a hatóanyag molekulái között esetlegesen kialakuló kölcsönhatások meghatározására is. A két vizsgált szerkezet egyikében hidrogénkötés alakult ki két metronidazol molekula OH-csoportjai között. A kötés számított erősségét a X. táblázat mutatja. A másik vizsgált szerkezet egy dimer volt. Ebben az esetben a két metronidazol molekula OH-csoportjai a másik molekula NO₂-csoportjaival alakítottak ki hidrogénkötést. A kapcsolat energiája meglehetősen nagy.

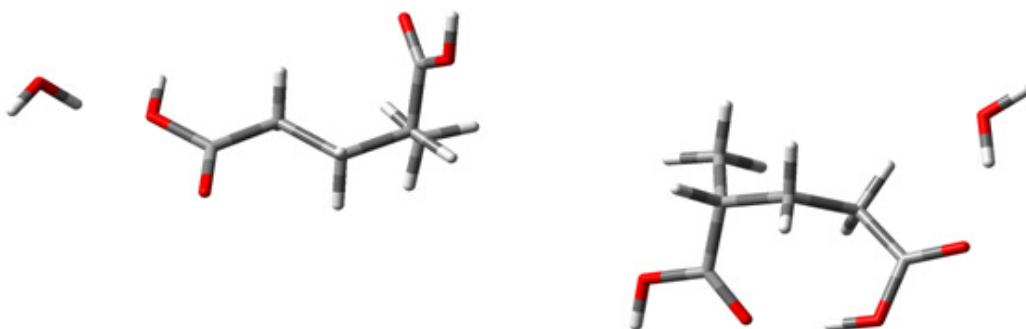
A famotidin esetében az csoportok eltérő konjugációja figyelhető meg. Egyes nitrogének nemkötő elektronpárja annyira erősen konjugált, hogy a nitrogén kötése a számítások szerint egy síkba kerülnek (a 34. ábrán pirossal jelzett csoportok "kilapulnak"). A tiazol nitrogén szerkezete viszont az ammónia ideális tetragonális szerkezetére hasonlít. A famotidin egy másik konformációjának kicsit magasabb az energiája, mint az elsődlegesen meghatározottnak, de a számítások szerint a kolidon mindkét részlete így változtatja meg a molekula geometriáját.



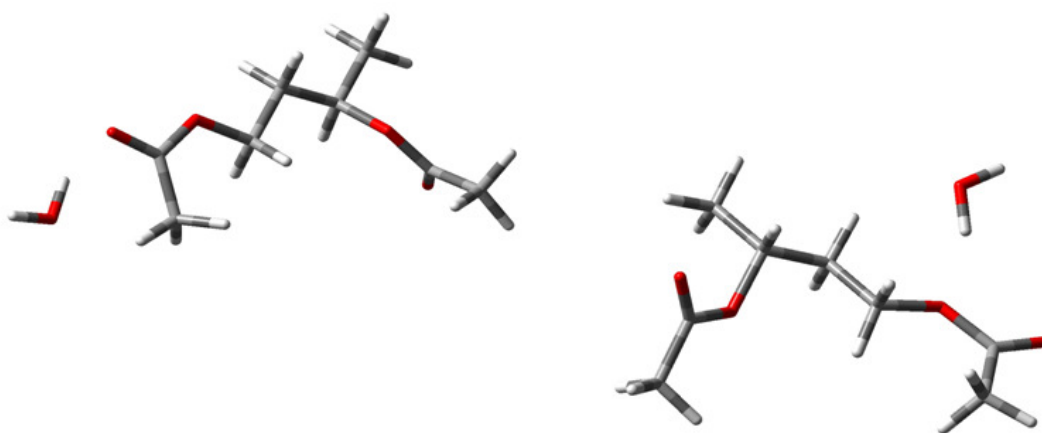
34. ábra – A modell hatóanyagok molekuláinak számított szerkezete. Metronidazol esetén két hatóanyag molekula között kétféle kapcsolat is kialakulhat. Famotidin hatóanyag esetén a pirossal jelzett csoportok erősen konjugáltak. A számítások szerint a kollidon dimerek hatására a famotidin szerkezete módosul. Az atomok színekódja: fehér - H, szürke - C, kék - N, piros - O, sárga - S.

4.2.3.3. A víz hatásai

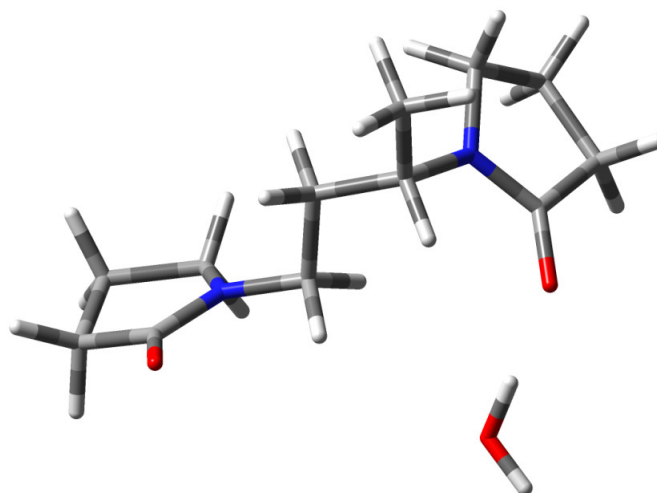
Minden vizsgált modellmolekula képes H-hidas kötés kialakítására vízmolekulákkal. Az elemzéseknél egy vízmolekula és egy modellmolekula kapcsolatát vizsgáltam, mindig a vízmolekula hidrogénjét tekintetem a H-hidat kialakító atomnak. A polimerek dimerjeihez talált szerkezeteket a 35., 36. és 37. ábrák foglalják össze. A kialakuló kötések energiáit a X. táblázat tartalmazza.



35. ábra – A Carbopol dimerek és víz molekulák között kialakuló lehetséges másodlagos kötések. A belső hidrogénhidas *karbopol-1* esetén erős hidrogén-híd jön létre.

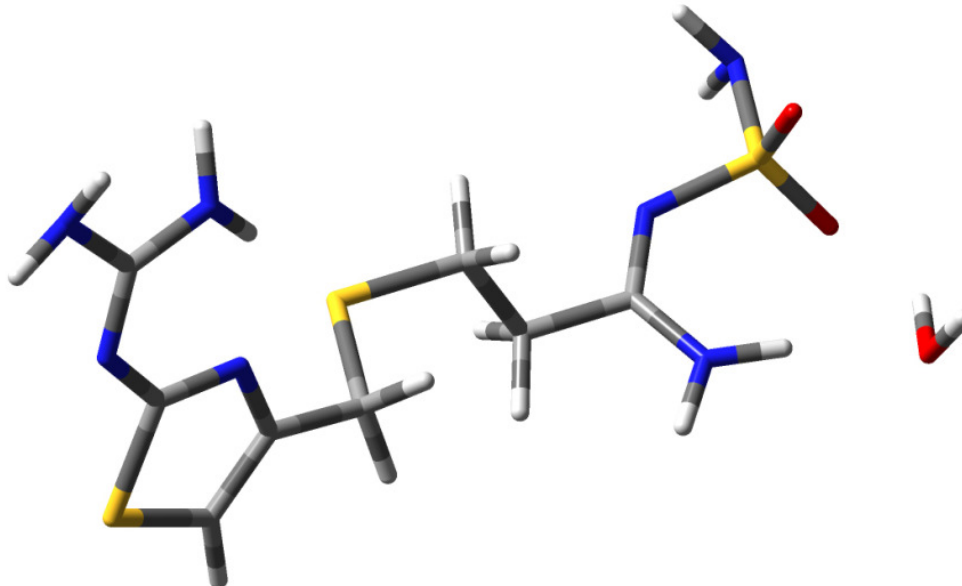


36. ábra – A *kollidon-2* dimer (vinil-acetát) és víz molekulák között kialakuló lehetséges másodlagos kötések.



37. ábra – A *kollidon-1* dimer (vinil-pirrolidon) és víz molekulák között kialakuló lehetséges másodlagos kötés.

A hatóanyagok esetén a metronidazol és víz molekulák között kialakuló kapcsolat gyengébb, famotidin esetében két helyen is kialakulhat hidrogénkötés, ezt mutatja be a 38. ábra.



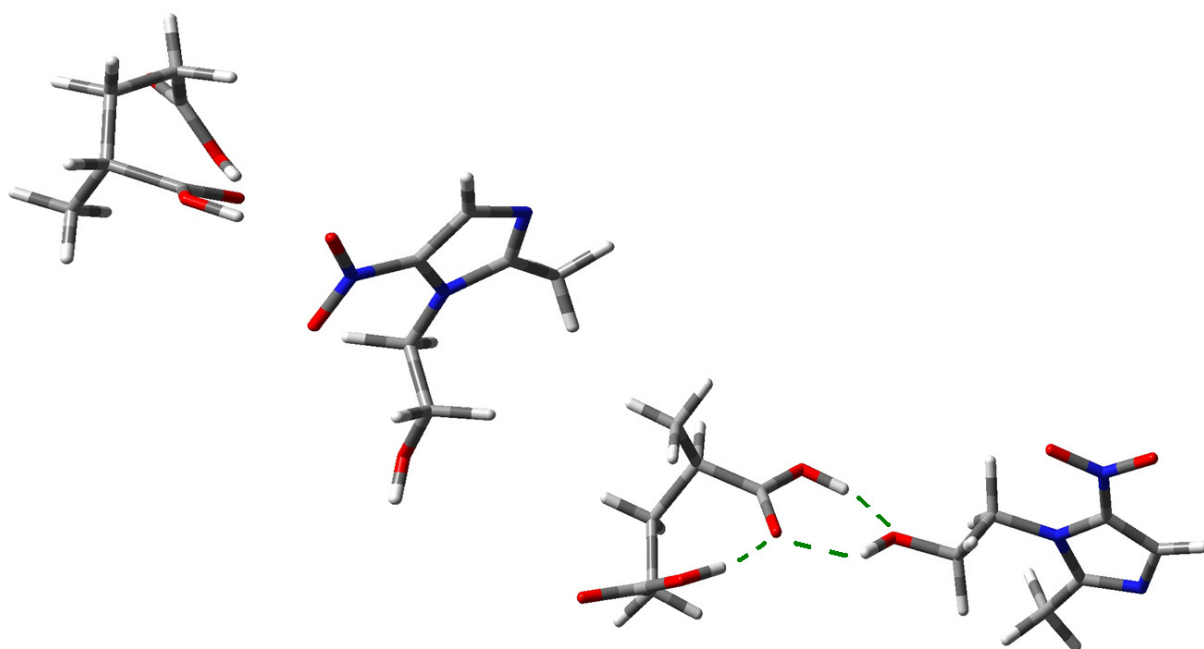
38. ábra – A famotidin és víz molekulák között kialakuló lehetséges hidrogén-hidas szerkezet, amelyben két kötés alakulhat ki (SO - - HHO - - H-N=C).

Az atomok színekódja: fehér - H, szürke - C, kék - N, piros - O, sárga - S.

4.2.3.4. A polimerek és a hatóanyagok kölcsönhatásai

A metronidazol esetében a hatóanyag molekula hidroxil- és NO₂-csoportjai is képesek hidrogén-hidas kapcsolat kialakulására polimerekkel. A Carbopol esetében mindkét kapcsolat kialakul. A metronidazol OH-csoportja és a Carbopol karbonátjai között rendkívül erős, különleges elrendezésű szerkezet jöhet létre: gyűrű két H-híddal. A Carbopol karbonátja és a metronidazol NO₂-csoportja között a kötés kevésbé erős, de még így is összemérhető a víz - Carbopol, illetve a víz - metronidazol kapcsolattal. A kialakuló rendszerek szerkezetét a 39. ábra foglalja össze.

A kollidon dimerek esetében csak a metronidazol OH-csoportja képes kapcsolat kialakítására az NO₂-csoport nem.

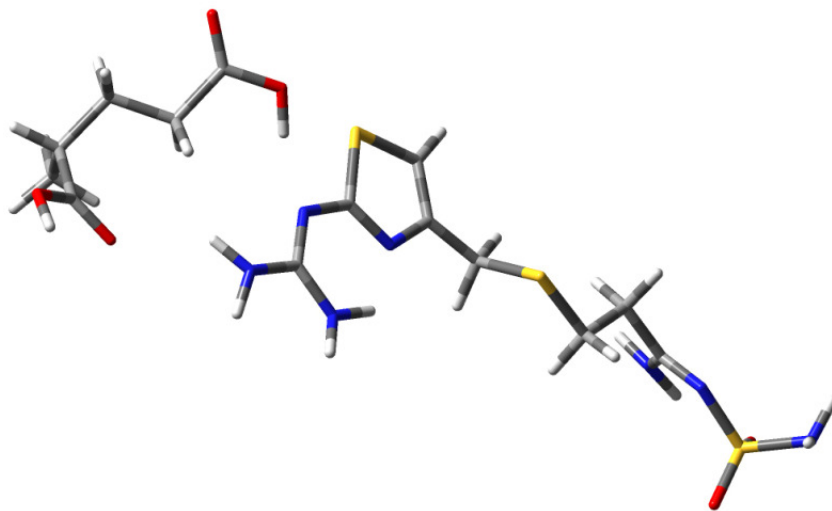


39. ábra – Metronidazol és Carbopol dimerek között kialakuló másodlagos kötések (N=O - - O-H). A metronidazol hidroxil csoportja és a Carbopol karbonátja között egy speciális, gyűrűs szerkezet is kialakulhat.

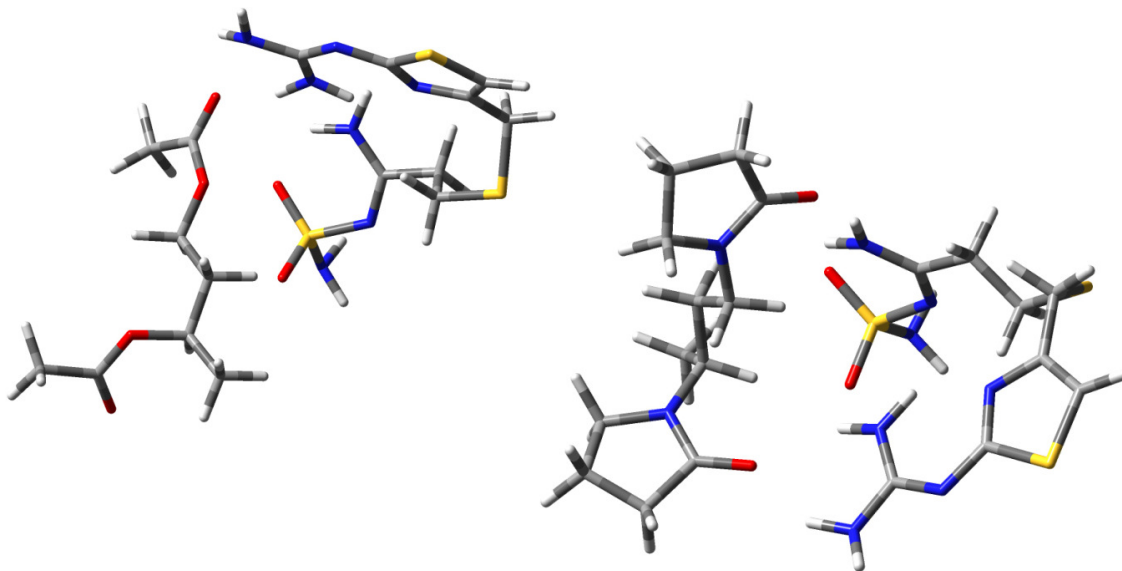
Az atomok színekódja: fehér - H, szürke - C, kék - N, piros - O.

A famotidin erősebb másodlagos kötések alakít ki a kollidon dimerekkel, mint a Carbopollal. A vinil-pirrolidon dimer esetén (*kollidon-1*) két kötés is kialakulhat, ezek energiája meglehetősen nagy. A legfurcsább a famotidin – *kollidon-2* jelzésű komplex,

mert itt a kollidonrészletben módosul kicsit az észterkötés, emiatt nagyobb a számított energia. A lehetséges szerkezeteket a 40. és 41. ábrák szemléltetik.



40. ábra – Famotidin és *karbopol-2* dimer között kialakuló lehetséges H-hidas szerkezet (C=O - - HN-). Az atomok színekódja: fehér - H, szürke - C, kék - N, piros - O, sárga - S.



41. ábra – Famotidin – *kollidon-2* dimer (N-H - - O=) és famotidin - *kollidon-1* dimer között (2 kötés: N-H - - O=) kialakuló lehetséges kötések. A famotidin – *kollidon-2* komplexben a kollidon szerkezetében módosul az észterkötés.

Az X. táblázatból és a 39. ábrából jól látszik, hogy a famotidin és kollidon-2 dimer között olyan erős kötés alakulhat ki, amelynek hatására az észterkötés is módosul. Ezt támasztja alá a famotidin - Kollidon SR keverék FT-IR vizsgálata is.

X. táblázat: A különböző molekulák között kialakuló lehetséges hidrogénkötések számított erőssége.

Molekula, molekula komplex	Energia kJ/mol	Megjegyzés
<i>karbopol-1</i>	12,86	intramolekuláris H-híd
metronidazol – metronidazol-1	39,38	O-H - - O-H
metronidazol – metronidazol-2	60,91	dimer, két H-híddal, O-H - - O=N és N=O - - H-O
karbopol – víz (1)	29,41	HOH - - O-H
karbopol – víz (2)	46,47	HOH - - O= (belső H-hidas Carbopol)
<i>kollidon-2</i> – víz (1)	37,28	HOH - - O= az észteres résszel
<i>kollidon-2</i> – víz (2)	37,28	HOH - - O< az észteres résszel
<i>kollidon-1</i> – víz	43,06	HOH - - O=
metronidazol-1- karbopol	64,59	hattagú gyűrű két H-híddal
metronidazol-2 - karbopol	45,95	O-H - - O=N
famotidin - <i>karbopol-2</i>	38,08	C=O - - HN- (konjugált amino)
famotidin - <i>kollidon-1</i>	82,89	2 kötés: N-H - - O=
famotidin - <i>kollidon-2</i>	63,11	N-H - - O= , az észterkötés is módosul
metronidazol – víz	23,37	O-H - - O-H
famotidin – víz	44,63	két kötés, SO - - HHO - - H-N=C

X. táblázat folytatása

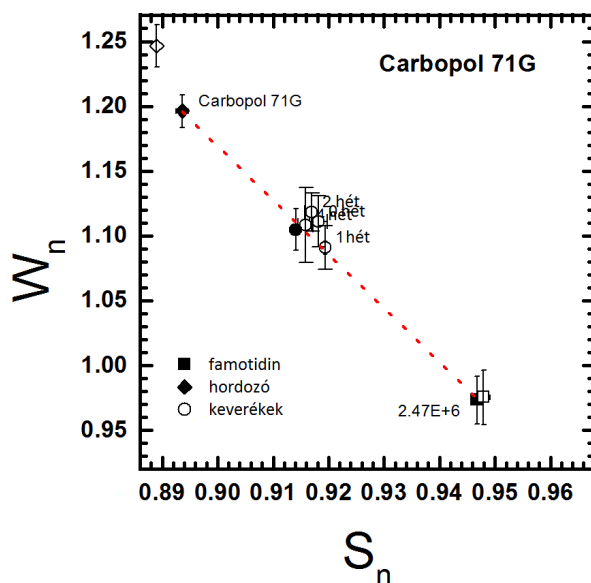
Molekula, molekula komplex	DFT-energia /hartree
Kiindulási anyagok	
kollidon-1	-729,1312
kollidon-1-d	-729,34399
kollidon-2	-614,0357
kollidon-2-d	-614,22956
karbopol-1	-535,4386
karbopol-2	-535,4337
karbopol-2-d	-535,60681
famotidin	-2042,149
famotidin-mod	-2042,1477
víz	-76,4014
H-híd vízzel	
karbopol-víz-1	-611,8577
karbopol-víz-2	-611,8463
kollidon-2-víz-1	-690,4513
kollidon-2-víz-2	-690,4513
kollidon-1-víz-1	-805,549
famotidin-víz-1	-2118,695
Hordozó – hatóanyag	
famotidin-Carbopol-2	-2577,77
famotidin-kollidon-2	-2656,40
famotidin-kollidon-1	-2771,52

1 hartree = 2625.5 kJ/mol

4.2.4. A hatóanyag-polimer szupramolekuláris interakció vizsgálata pozitron annihilációs élettartam spektroszkópiával

4.2.4.1. A famotidin-polimer rendszerek Doppler-mérésének eredményei

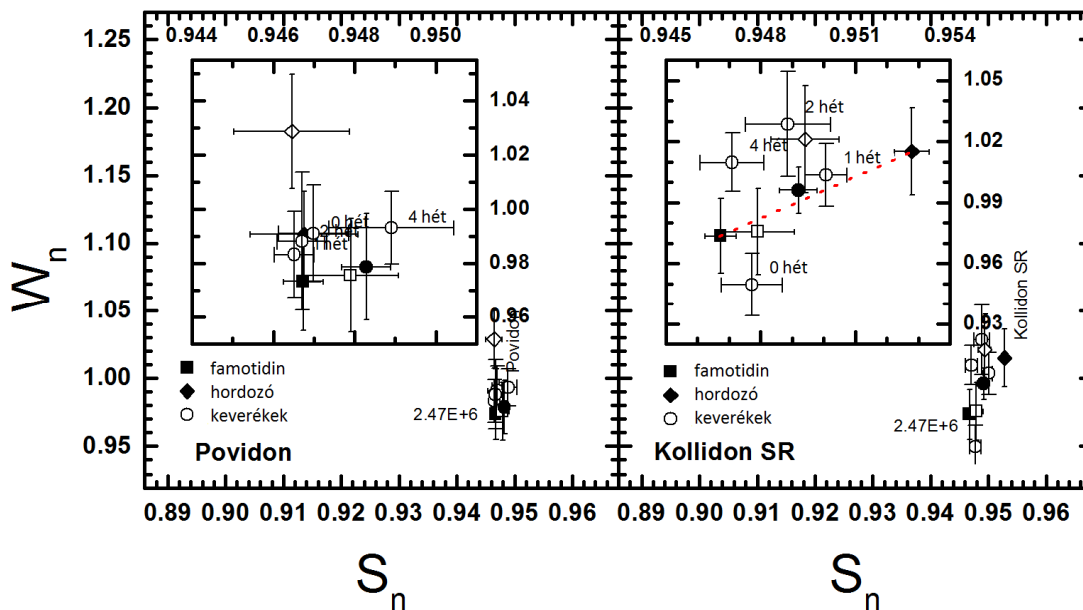
A 42. ábrán jól látható, hogy a Doppler-spektroszkópia szerint, a famotidint Carbopol típusú hordozókkal keverve a hosszú tárolás során sem alakult ki semmiféle másodlagos kémiai kötés a molekulák között. A famotidin és a hordozó teljesen inert molekulákként viselkedtek egymással szemben.



42. ábra – Famotidin-Carbopol rendszer és a tiszta anyagok Doppler-paraméterei. S_n -paraméter: annihilációs csúcson kiválasztott csatornák és a teljes csúcson területének viszonyát adja meg – kis impulzusú elektronok mennyiségére jellemző; w -paraméter: csúcson lefutó, háttérhez közeli részeinek viszonyát méri a teljes területhez képest – nagy impulzussal rendelkező elektronok számától függ.

A povidon esetében a hordozó és hatóanyag Doppler-paraméterei egybeesnek – a területet a 43. ábrán kinagyítottam - így erről a keverékről a Doppler-spektroszkópia nem tudott kiértékelhető adatot szolgáltatni. A Kollidon SR hordozós keverék esetében a paraméterek különbsége éppen a hibahatáron van, így nem lehetett megbízható következtetéseket levonni. Sem a hatóanyag, sem a hordozók Doppler-paraméterei nem változtak a tárolás során. A Doppler-spektroszkópiával nem bizonyítható a minták öregedése. A keverékek paraméterei félúton találhatók a hatóanyag és a hordozó paraméterei között, azaz megfelelnek a keverési aránynak. A Doppler vizsgálat szerint a

mintákban nincs jele nagymennyiségű vízfelvételnek, a Doppler-paraméterek nem változtak a tárolás során.



43. ábra – Famotidin-povidon és famotidin-Kollidon SR rendszer, valamint a tiszta anyagok Doppler-paraméterei.

4.2.4.2. A famotidin-polimer rendszerek o-Ps élettartam-mérésének eredményei

A diszkrét kiértékelések alapján feltűnő öregedés egyetlen minta esetében sem volt tapasztalható, csak néhány esetben jeleztek változást. Az öregedés leginkább az élettartam-eloszlások változásán volt megfigyelhető. A vizsgálat során az élettartam-eloszlások csúcsai kiszélesedtek, ami arra utal, hogy tárolás közben az üregek méreteloszlása változik, de átlagos méretük nem. Emellett minden hordozó egyedi sajátosságokat mutatott, így a továbbiakban a különböző rendszereket külön-külön tárgyalom.

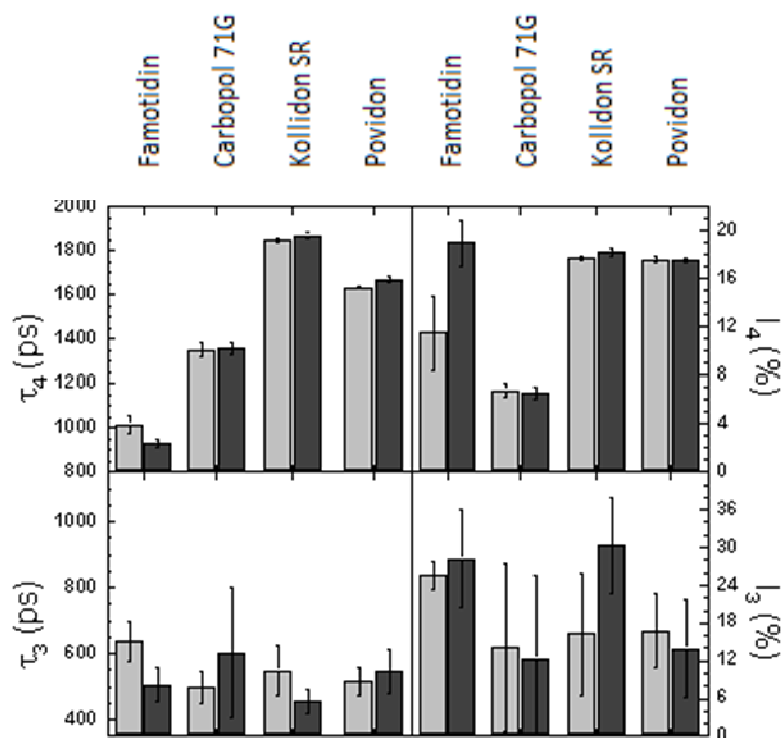
Az o-Ps-ra jellemző két élettartam közül a rövidebb (τ_3 , 500-1000 ps) a polimerek esetében valószínűleg a kristályos fázisokban (illetve a térhálós gyanták esetében a kristályszerűen egymás mellé rendeződött láncok között) keletkező és annihiláló pozitroniumra utal. Ezekben a fázisokban a szabadtérfogat üregei sokkal kisebbek, és a rendezettség miatt a Ps nem lokalizált állapotban van. Ebben az állapotban üregméret meghatározására nem alkalmas, leginkább csak intenzitásának változása utalhat a

polimer átrendeződésére. Ugyancsak a delokalizált pozitroniumra utal ez az élettartam-komponens a famotidin esetében is.

A leghosszabb élettartam (τ_4 , 1000-2000ps) minden esetben a szabad térfogatokban lokalizált pozitroniumra utal. A polimerek esetében ezek az üregek az amorf fázisok láncközi szabadtérfogatai, a famotidin esetében a kristály elemi cellájának nagyobb üregei lehetnek. Ez utóbbi élettartam alkalmas az üregméreték meghatározására a (4) egyenlet felhasználásával.

4.2.4.2.1. Referencia-anyagok

A 44. ábrán, a diszkrét kiértékelések eredményein nem látszanak jelentős változások, kivéve a famotidint, illetve a hordozók közül a Kollidon SR mintákat. A famotidin és a Kollidon SR esetében csak az intenzitás változott a laborban történő tárolás alatt. Ez a mintákban korábban is meglévő szerkezetek (fázisok, hibahelyek) arányának megváltozására utal.



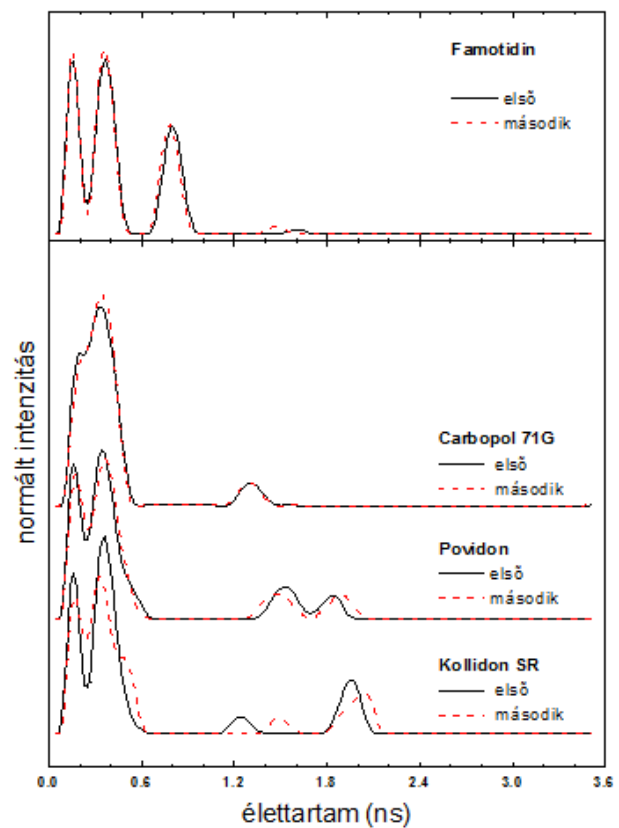
44. ábra - Pozitronium-élettartamok a referenciaanyagokban. Baloldalt az állapotra jellemző élettartam, jobbra az állapot relatív intenzitása látható. A világos oszlopok az első mérés eredményét jelölik, a sötétek pedig a mérési sorozat legvégén megismételt méréseit.

Sokkal részletesebb képet kapunk, ha megvizsgáljuk az élettartam-eloszlásokat is. A 45. ábrán a teljes élettartam-eloszlásokat mutatom be, hogy szemléltessem a bekövetkező változásokat. A 45.b ábrán kiemeltem a pozitroniumra jellemző részt. Minden eloszlásgörbe normált, hogy a csúcsok szélessége, magassága közvetlenül összehasonlítható legyen.

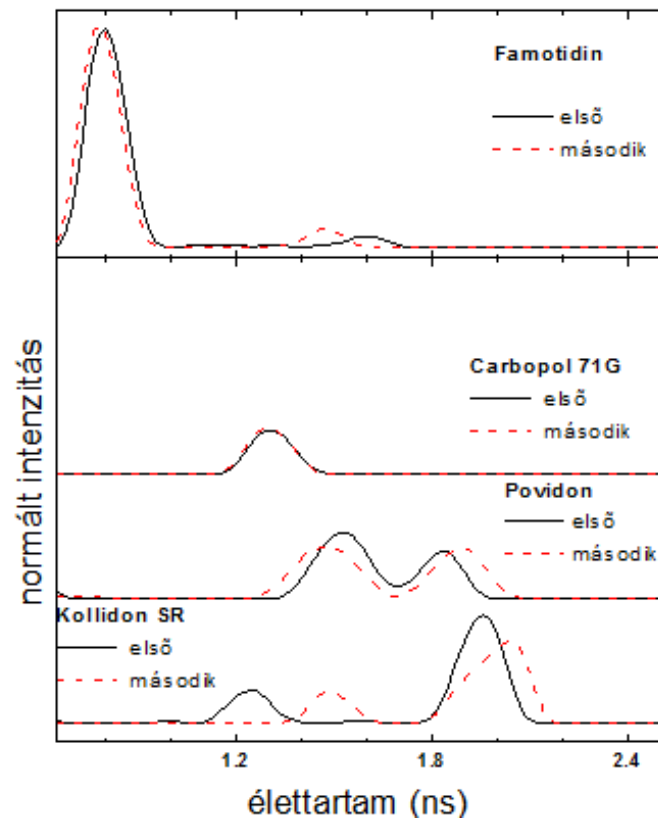
A 45. ábra jól szemlélteti, hogy miért hasznos az eloszlásokat is vizsgálni. A diszkrét kiértékelések a hordozók közül a Kollidon SR esetében jeleztek változásokat. A csúcsok eltolódása jól megfigyelhető az eloszlás görbén is, hasonlóan a famotidinben bekövetkező élettartam-csökkenés is követhető. Más a helyzet ugyanakkor a Povidon esetében. Itt a diszkrét kiértékelés semmit nem jelzett, az eloszlásokon viszont a csúcsok kiszélesedése, elkenődése jelentkezett. Tehát az üregméret itt úgy változott, hogy az átlag változatlansága mellett a méretek szórása megnőtt.

Az élettartam-eloszlások vizsgálata alapján megállapíthatjuk, hogy a laborban történt tárolás körülményein ($RH = 65 \%$, $t = 20 \text{ }^\circ\text{C}$) a legstabilabban a Carbopol 71G minta viselkedett, semmiféle változás nem történt a spektrumában. A többi hordozó kisebb nagyobb mértékben duzzadt a nedvesség hatására. Az élettartam-eloszlások csúcsai kiszélesedtek, néhol a hosszabb élettartamok felé tolódtak. Ez arra utal, hogy az üregek változatosabb méretűek lettek, és átlagos méretük néhol meg is nőtt. A növekedés a Kollidon SR esetében a legfeltűnőbb.

a,



b,

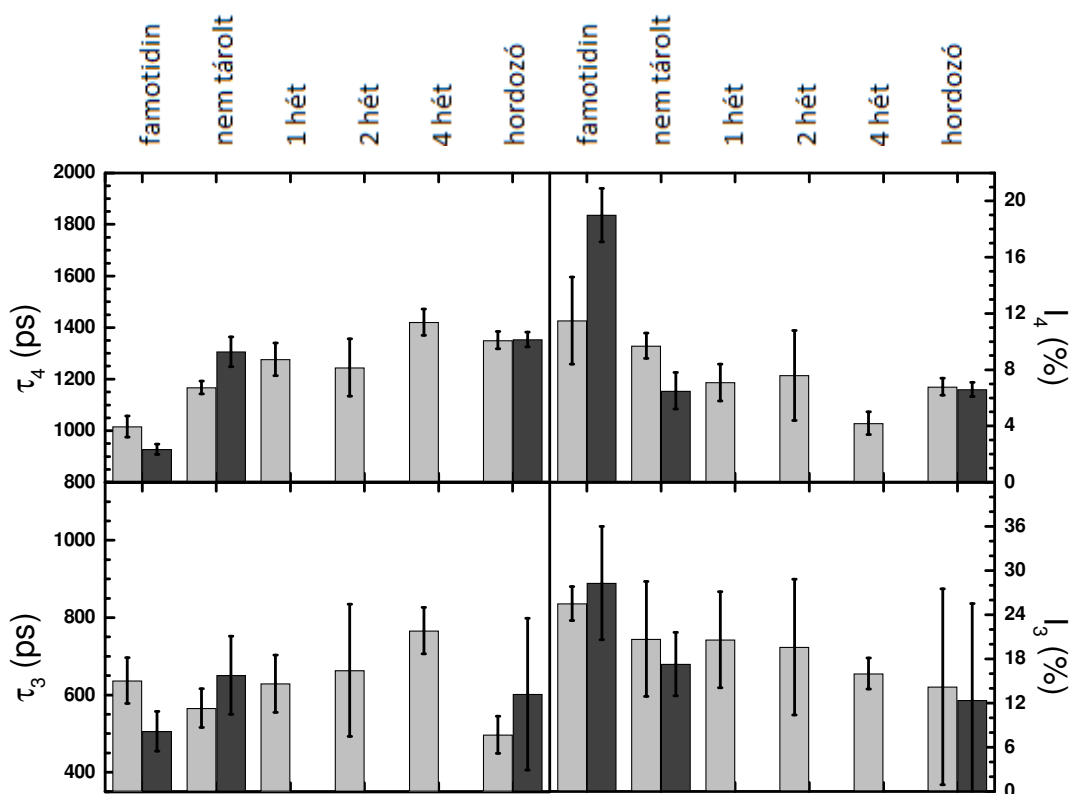


45. ábra - A referenciaminták élettartam-eloszlásai a mérősorozat elején (-) és végén (---). Az eloszlások minden esetben normáltak, hogy az intenzitások összehasonlíthatók legyenek. A b, ábrán a pozitroniumra jellemző részt emeltem ki.

4.2.4.3. A tárolás hatása a famotidin-polimer rendszerek *o*-Ps élettartam értékeire, valamint az élettartam eloszlásokra

4.2.4.3.1. Öregedés vizsgálat: Carbopol

A diszkrét mérések nem mutatják a négy hetes kontrollált körülmények között végzett öregítés hatását a famotidin-Carbopol 71G keveréken. A megfigyelhető változások épp a mérések hibájának határán mozognak. Ezt szemlélteti a 46. ábra.

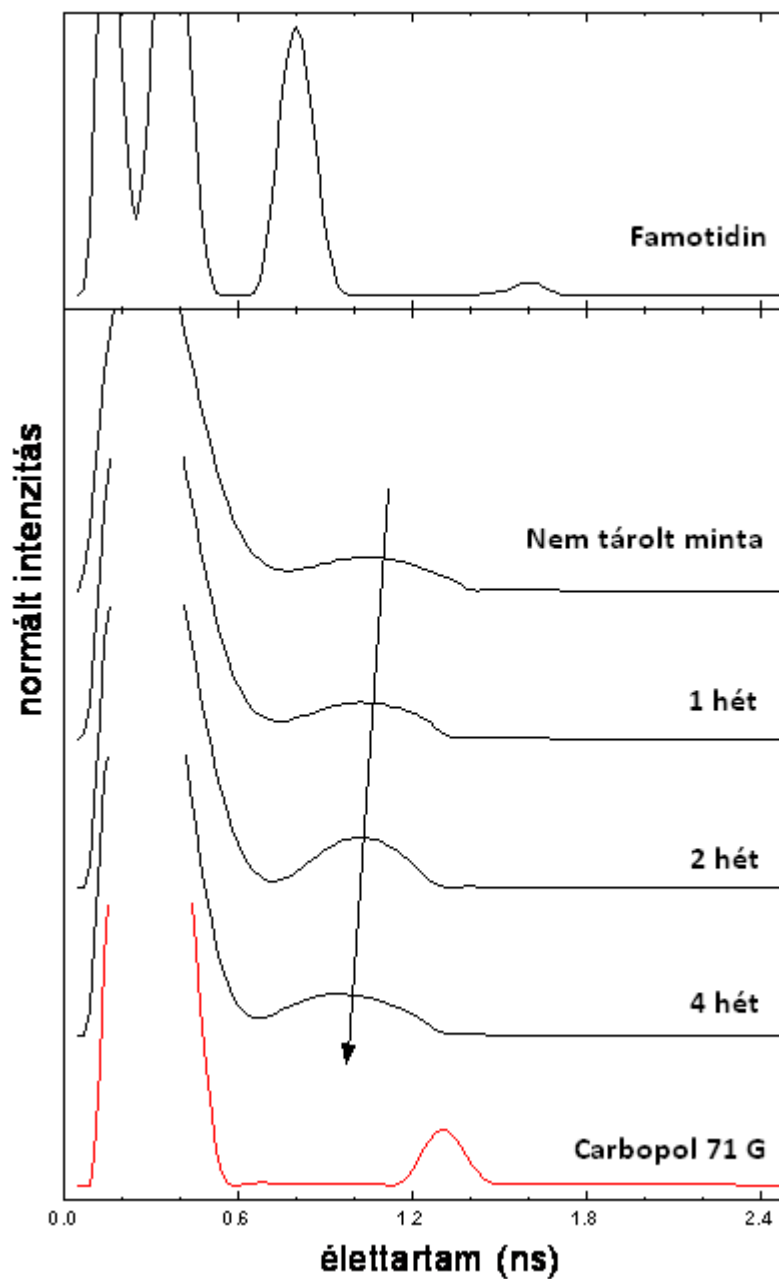


46. ábra - A famotidin-Carbopol 71G keverék öregedésének nyomon követése diszkrét kiértékeléssel. A világos oszlopok az első méréseket jelentik, a sötétek a méréssorozat végén megismételt mérések eredményét mutatják. Minden grafikonon feltüntettem a hatóanyag és a hordozó paramétereit is.

A 47. ábrán, az élettartam-eloszlásokat vizsgálva a legfeltűnőbb, hogy a keverékeken mért eloszlások elmosódottabbak, mint a tiszta anyagokon mértek. Nem jelennek meg bennük a tiszta anyagokra jellemző csúcsok, helyettük széles új csúcsok jelennek meg.

Ez valószínűleg a mérés korlátait mutatja, a keverék alkotóinak összege helyett egy átlagos eloszlást mérhetünk.

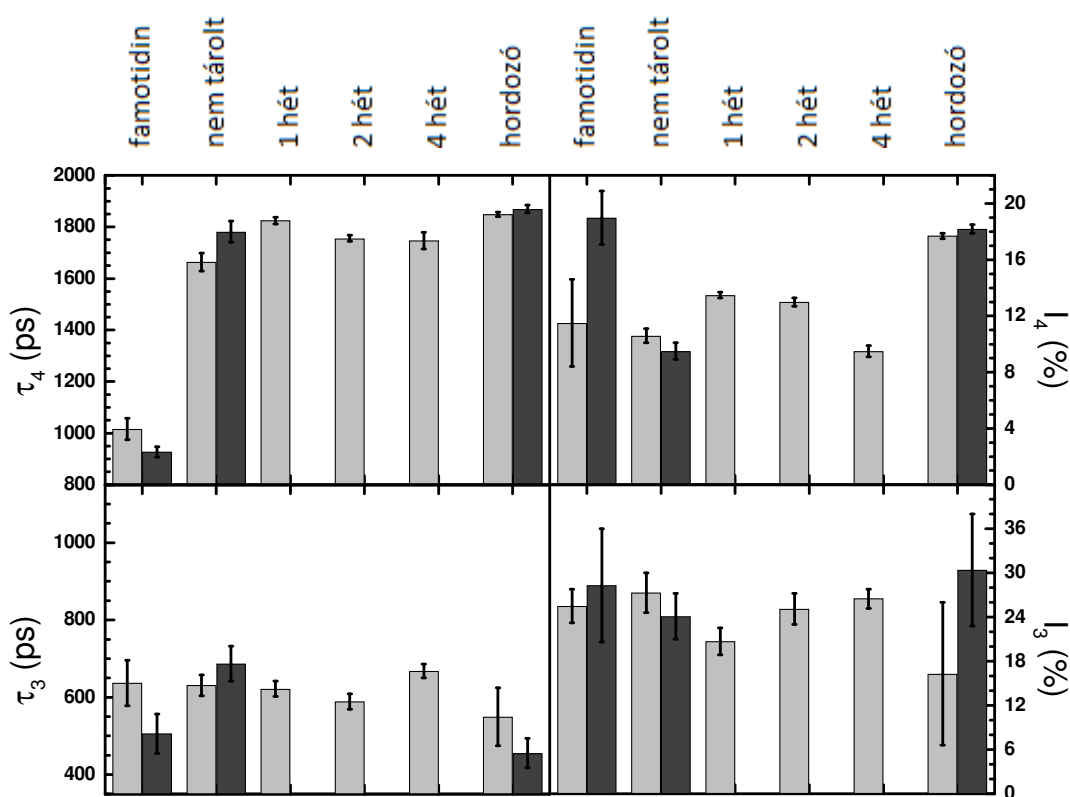
Az öregedés folyamata jól követhető az eloszlás görbén. Az o-Ps-re jellemző csúcs centroidja lassan eltolódik a rövidebb élettartamok felé. Ez azt mutatja, hogy a keverékben – ilyen extrém körülmények (40°C, 75% RH) között – csökken a szabadterfogat üregeinek átlagos mérete. Azt, hogy ez a csökkenést a famotidin vagy a Carbopol okozza, az eredmények alapján nem lehet megállapítani.



47. ábra - A famotidin-Carbopol 71G 1:1 arányú keverék öregedése során mért élettartam-eloszlások.

4.2.4.3.2. Öregedési vizsgálat: Kollidon SR

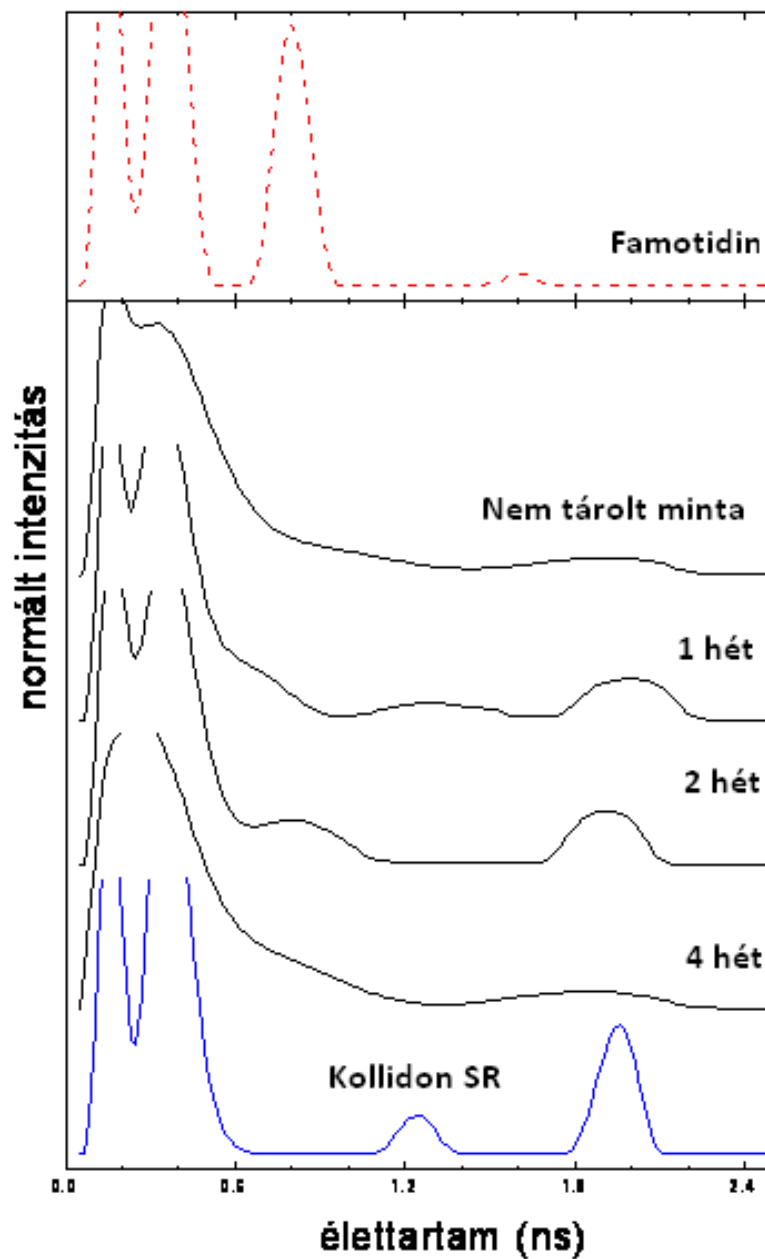
A legnagyobb mértékű változást az öregedési vizsgálatok során a famotidin-Kollidon SR keverék mutatta. A 48. ábrán, a diszkrét kiértékelések esetén is a mérések hibáját meghaladó változásokat mutatott, azonban a változások nem egy irányba haladnak. Érdeemes megjegyezni, hogy a Kollidon SR volt az egyik minta, ami tiszta állapotban is, a laborban, enyhe körülmények között is változott. Emiatt valószínű, hogy a keverék feltűnő változásait is a Kollidon SR okozza.



48. ábra - A famotidin-Kollidon SR keverék öregedésének nyomon követése diszkrét kiértékeléssel. A világos oszlopok az első méréseket jelentik, a sötétek a mérésorozat végén megismételt mérések eredményét mutatják.

Még feltűnőbbek a változások, ha az élettartam-eloszlásokat is vizsgáljuk a 49. ábrán. Az öregedési vizsgálat négy hete alatt az eloszlások többször is teljesen megváltoznak, új csúcsok jelennek meg, majd tűnnek el. A végső állapotban egy teljesen elmosódott, szinte szerkezet nélküli eloszlást látunk, bár nyomokban felismerhetőek a famotidin és a

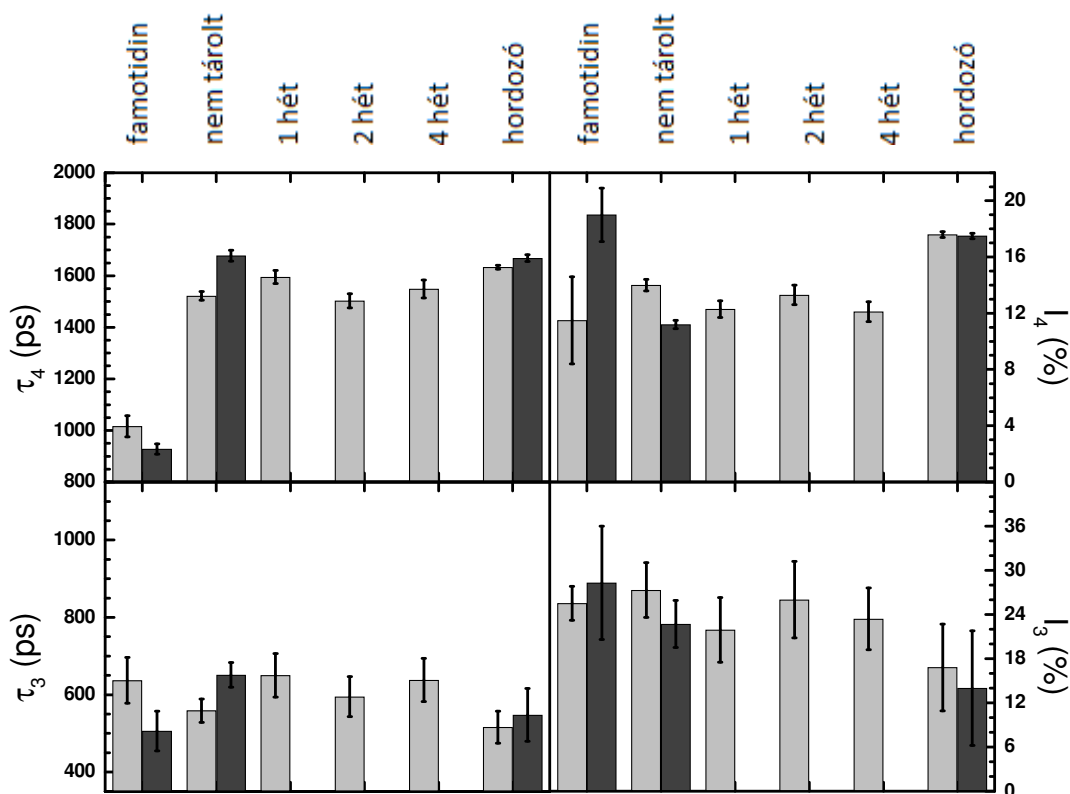
Kollidon SR jellemzői is. A jelenség arra utal, hogy a keverék az adott körülmények között rendkívül instabil. A Kollidon SR a levegő nedvességének hatására folyamatosan változik, míg végül egy rendkívül amorf, nagyon széles üregméret-eloszlással rendelkező anyaggá válik.



49. ábra - A famotidin-Kollidon SR 1:1 arányú keverék öregedése során mért élettartam-eloszlások

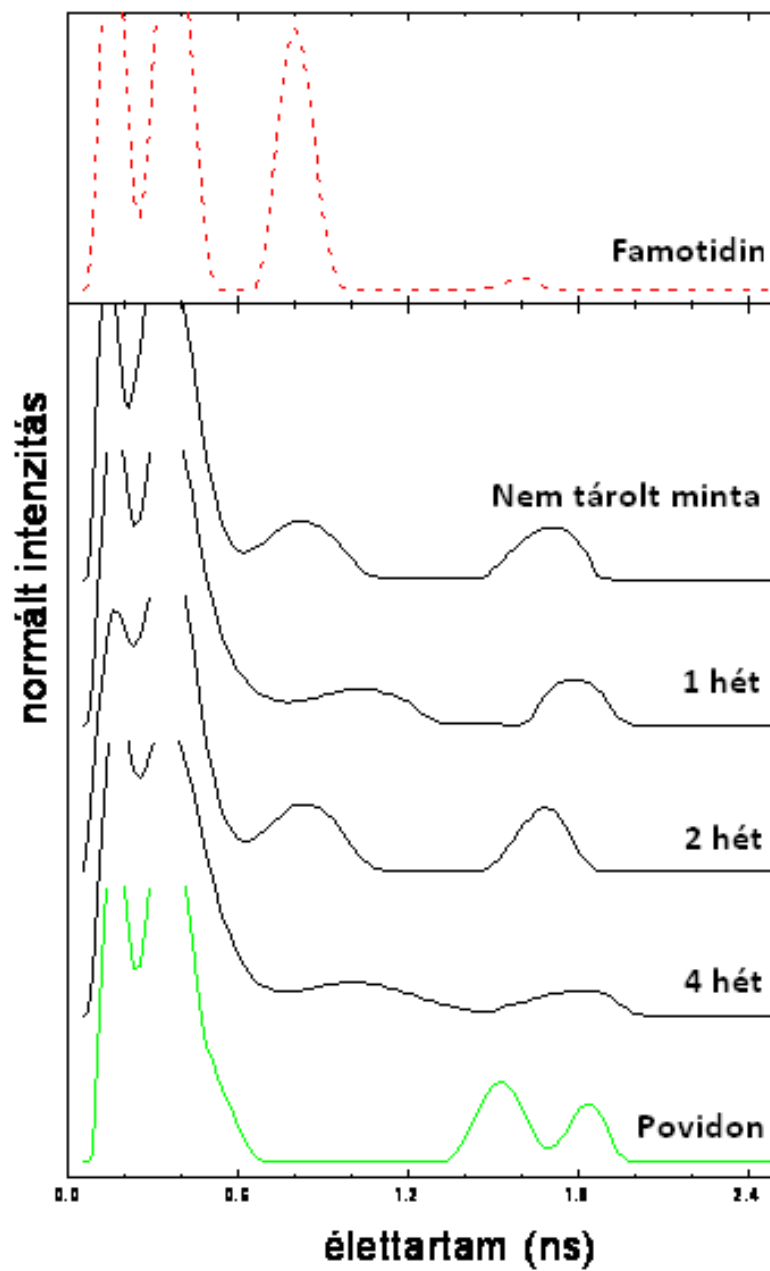
4.2.4.3.3. Öregedési vizsgálat: povidon

A diszkrét kiértékelések alapján a famotidin-povidon keverék semmiféle értékelhető változást nem mutat az öregítési vizsgálat során. A grafikonos kiértékelést az 50. ábrán mutatom be.



50. ábra - A famotidin-povidon keverék öregedésének nyomon követése diszkrét kiértékeléssel. A világos oszlopok az első méréseket jelentik, a sötétek a méréssorozat végén megismételt mérések eredményét mutatják.

A 51. ábrán, az eloszlásokat vizsgálva megállapíthatjuk, hogy a keverék az öregedési vizsgálat végéig jól felismerhetően a povidon és a famotidin spektrumaiból tevődik össze. A csúcsok időnkénti kiszélesedésén kívül semmiféle változás nem látható. Az eloszlások alapján a famotidin és a povidon között semmiféle kölcsönhatás nem látszódik. A negyedik hét végére itt is erősen szétfolyó eloszlást kapunk. Az öregedés eredménye, hogy keverék szerkezete bizonytalanává válik, egymástól nagyon különböző méretű üregek alakulnak ki benne.



51. ábra - A famotidin-povidon 1:1 arányú keverék öregedése során mért élettartam-eloszlások.

A pozitron annihilációs mérések alapján a következőket jelenthetjük ki a vizsgált porkeverékekről:

- egyetlen minta sem vett fel nagy mennyiségű vizet,
- minden minta változott a négy hetes terhelés során,

- legstabilabbnak a famotidin-Carbopol keverék tűnt. Kezdeti szerkezete megmaradt, bár az élettartam-eloszlások eltolódtak az alacsonyabb élettartamok (a kisebb üregek) felé,
- a többi keverék esetében az eloszlások kiszélesedését, a minta rendezetlenebbé válását figyeltük meg,
- az eloszlások szerint a famotidin-Kollidon SR keverék a négy hét során többször szerkezetet váltott.

5. MEGBESZÉLÉS

A számítások alapján a metronidazol nagyon erős hidrogénhidas kapcsolatokat képes kialakítani a Carbopol-láncokkal. A tárolás során kialakuló kölcsönhatás miatt a polimerben jelenlévő hatóanyag-részecskék akadályozzák a polimer expanszióját, duzzadását, amelynek hatására fokozódnak az eróziós folyamatok, így gyorsabb hatóanyag-leadást eredményeznek. Savas közegben a Carbopol duzzadása nem teljes, nagyon gyors, szinte pillanatszerű kioldódás tapasztalható. A povidon és származéka esetében a metronidazol és a polimer között sokkal gyengébbek a kapcsolatok. Ezért a kioldódás sebessége nem változik tárolás során, az adszorbeált vízmolekulák nem változtatják meg jelentősen a hatóanyag-polimer kapcsolatokat.

A famotidin tartalmú tabletták vizsgálatai alapján a Carbopolos formula hatóanyag-felszabadulása stabilnak tekinthető, amelyet mind a PALS és FT IR vizsgálatok, mind pedig a molekulaszervezeti számítások is alátámasztanak. Ez utóbbi magyarázható azzal, hogy a famotidin-Carbopol közötti kötés energiája kicsi, így a vízfelvétel nem okoz másodlagos kötésfelbomlással járó szerkezetváltozást. A famotidin a molekulaszervezeti számítások alapján erős másodlagos kötést tud kialakítani a Kollidon SR hordozóval. A kialakult kötés azonban nem befolyásolja a polimer duzzadását, így a késleltetett hatóanyag-leadás érvényesül, valószínűsíthetően a komplex kialakulása miatt tovább lassul.

A molekulaszervezeti számítások eredménye alapján a készítmény hatóanyag-felszabadulásának instabilitása előre jelezhető, tehát a Carbopol és metronidazol mátrixtablettába történő együttes formulálása kellő körültekintést igényel. Más megközelítésből a molekulamodellezéssel feltárt kapcsolat felveti a metronidazol tartalmú Carbopol-hidrogélek formulálását az optimális víztartalom beállításával, hiszen egy erős, hármas kapcsolat alakulhat ki a hatóanyag, a polimer és a víz között. A kialakított gél, a hatóanyag farmakológiai hatásait figyelembe véve, a kívánt dózissal pl. vaginális vagy periodontális kezelésekhez alkalmazható.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

1. A polimer hordozó rendszerből történő hatóanyag-felszabadulás stabilitásának előrejelzéséhez vizsgálni kell mind a hatóanyag, mind a polimer hidratációja során létrejövő H-hidas kapcsolatok energia-viszonyait.
2. A hatóanyag-víz, segédanyag-víz, valamint hatóanyag-segédanyag között kialakuló másodlagos kötések *ab initio* meghatározása információt ad arról, hogy hogyan alakul a hatóanyag-polimer mátrixból a hatóanyag felszabadulása a vizes kioldó közegbe.
3. A polimer hordozó rendszerek tárolás során bekövetkező szupramolekuláris szerkezetváltozása a polimer szabadterefogat- és térfogateloszlás-változásának vizsgálatával jól követhető pozitron annihilációs spektroszkópiával a minta destruktív előkészítése nélkül.
4. A polimer mátrix és a hatóanyag rendszer preformulációja során végzett szupramolekuláris szerkezetvizsgálat és az *in vitro* kioldódás és *in silico* vizsgálatok kombinációja már rövid időtartamú stabilitásvizsgálat során is információt nyújt a gyógyszerforma várható, hatóanyag-diffúziót befolyásoló, másodlagos kémiai kötésekkel érintő stabilitásáról.

Az eredmények gyakorlati alkalmazhatósága:

- A hatóanyagot tartalmazó hordozórendszer szupramolekuláris szerkezetváltozásának követésével a diffúzió jelenségére visszavezethető folyamatok (oldódás, kristályosodás, nedvesedés, duzzadás) kinetikájának változása előre jelezhető, amelyek a szabályozott hatóanyag-leadó rendszerek működése szempontjából meghatározók.
- Hidrofil polimer tartalmú hordozó rendszerek fejlesztésekor a stabilitásvizsgálatok során nemcsak a tervezett készítményspecifikációban meghatározott, egy mintavételi pontra vonatkozó kioldódott hatóanyag-

mennyiség értéke informatív, hanem szükséges lehet teljes kioldódási profil felvétele is, amely a rendszer lehetséges szupramolekuláris szerkezetváltozásának megértéséhez hozzájárul. Amennyiben kizárólag az adott mintavételi pontra vonatkozó hatóanyag-mennyiségek képezik a különböző körülmények között tárolt minták összehasonlításának alapját, akkor kisebb polimer tartalmú rendszerekben nem észlelünk jelentős változást, míg a teljes kioldódási profil felvételével a kinetika megváltozása jelentkezhet.

- Az anomális szerkezetváltozást mutató segédanyag kiszűrhető a formulából, amellyel az összetétel optimalizálható.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Mátrix rendszerekben a polimer és a hatóanyag között kialakuló másodlagos kötések befolyásolják a polimer hordozóból történő hatóanyag-felszabadulást és annak stabilitását. A kialakuló kötések erősségétől függően a polimer duzzadása, ennek következtében a hatóanyag-leadása módosulhat. A hatóanyag-felszabadulás megváltozása a készítmény biohasznosíthatóságát jelentősen befolyásolja.

Értekezésem célkitűzése különböző polimer alapú mátrixtabletták formulálása volt, amelyek metronidazol és famotidin hatóanyagot tartalmaztak. A preformulációs vizsgálatok során nem destruktív spektroszkópiák – infravörös és pozitron annihilációs élettartam spektroszkópia – és *in silico* módszerek kombinációjával vizsgáltam a hatóanyagok és a polimer segédanyagok interakcióját, összefüggésben a mátrixból történő hatóanyag-leadás kinetikájának változásával. A hatóanyag és a polimer hidratációja során létrejövő H-hidas kapcsolatok energia-viszonyai együttesen határozzák meg a polimer hordozó rendszerből történő hatóanyag-felszabadulás stabilitását.

A hatóanyagot tartalmazó polimer hordozórendszer szupramolekuláris szerkezetváltozásának követésével a rendszer hatóanyag-leadásának kinetikája előre jelezhető, a nem megfelelő segédanyag kiszűrhető. A kívánt farmakokinetikai tulajdonságok megtartása érdekében a programozott hatóanyag-leadó rendszerek preformulációja során tehát nemcsak a kémiai kompatibilitást szükséges vizsgálni, hanem érdemes feltárni a polimer és a hatóanyag rendszer szupramolekuláris szerkezetét, így a gyógyszerforma hatóanyag-diffúziójának változása előre jelezhető.

SUMMARY

The structural changes between polymers and drugs are able to alter significantly the drug release stability in matrix systems. The swelling of the polymer and from that the release kinetics are depending on the force of formed secondary bonds. The physical stability of the formula and the alteration of release kinetic may influence the bioavailability of the product.

The objective of my thesis was to formulate different polymer-based matrix tablets containing metronidazole and famotidine. In the course of preformulation the combination of non-destructive spectroscopies – FT-IR and PALS – and *in silico* models were applied to examine the possible drug-polymer interactions. Another aim was to find a relation between the supramolecular changes and the alteration of drug release kinetics of various matrices. The stability of the drug release from the matrix can be determined by the energy of formed H-bonds, due to the hydration of the examined drugs and polymers.

During the preformulation of the API-polymer system, the release kinetics can be predicted by the evaluation of the supramolecular structural changes. According to the results the suitable inactive ingredients can be selected. Not only the primary chemical, but also the secondary bonds should be studied in order to predict the alteration of API's diffusion from dosage forms.

8. IRODALOMJEGYZÉK

1. Dévay A, Antal I. A gyógyszeres terápia biofarmáciai alapjai. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2009: 183-211.
2. Siepmann J, Sipemann F. (2008) Mathematical modeling of drug delivery. *Int J Pharm*, 364: 328-343.
3. Nagy M. Polimer gélek duzzadása és mechanikai tulajdonságai. In: Rohrsetzer S (szerk). *Kolloidika*. Tankönyvkiadó, Budapest, 1991: 133-142
4. Jeon SH, Huh KM, Park K. Hydrogel drug delivery systems. In: Uchegbu IF, Schatzlein AG (Ed.). *Polymers in drug delivery*. CRC Press, Boca Raton, 2006: 49-62.
5. <http://www.pharmainfo.net/reviews/synthesis-and-characterization-mips-viable-commercial-venture>, 2012. 11. 05-én
6. de la Torre PM, Torrado S, Torrado S. (2003) Interpolymer complexes of poly(acrylic acid) and chitosan: influence of the ionic hydrogel-forming medium. *Biomaterials*, 24(8): 1459-1468.
7. Kumashiro Y, Huh KM, Ooya T, Yui N. (2001) Modulatory factors on temperature-synchronized degradation of dextran grafted with thermoresponsive polymers and their hydrogels. *Biomacromolecules*, 2(3): 874-879.
8. Hoffman AS. Selecting the right polymer for biomaterial applications. In: Uchegbu IF, Schatzlein AG (Ed.). *Polymers in drug delivery*. CRC Press, Boca Raton, 2006: 7-21.
9. Bodor G, Vas L. *Polimer anyagszerkezetten*. Műegyetemi Kiadó, Budapest, 1998.

10. Caccavo D, Cascone S, Lamberti G, Barba AA. (2015) Controlled drug release from hydrogel-based matrices: Experiments and modeling. *Int J Pharm*, 486: 144-152.
11. Li X, Jasti BR. Design of controlled release drug delivery systems. McGraw-Hill, New York, 2006.
12. Draganoiu E, Stansbrey A, Luo H. (2009) Effect of tablet surface area/volume on drug release from carbomer matrix tablets.
<https://www.lubrizol.com/Life-Science/Documents/Pharmaceutical/Technical-Papers/AAPS-2009-Effect-of-Tablet-Surface-Area/Volume-on-Drug-Release-From-Carbomer-Matrix-Tablets.pdf>, 2012. 11. 06 -án
13. Missaghi S, Patel P, Tiwari SB, Farrell TP, Rajabi-Siahboomi A. (2010) Investigation of the influence of tablet shape, geometry and film coating on drug release from hypromellose extended-release matrices. *Drug Deliv Technol*, 10: 32-41.
14. Brady JE, Dürig T, Shang SS. Polymer properties and characterization. In: Qiu Y, Chen Y, Zhang GGZ, Liu L, Porter WR (Ed.). *Developing solid oral dosage forms pharmaceutical theory and practice*. Academic Press, Burlington, 2009: 187-217.
15. Viridén A, Wittgren B, Larsson A. (2009) Investigation of critical polymer properties for polymer release and swelling of HPMC matrix tablets. *Eur J Pharm Sci*, 36: 297-309.
16. Maderuelo C, Zarzuelo A, Lanao JM. (2011) Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *J Control Release*, 154: 2-19
17. Tiwari SB, Murthy TK, Pai MR, Mehta PR, Chowdary PB. (2003) Controlled release formulation of tramadol hydrochloride using hydrophilic and hydrophobic matrix system. *AAPS Pharm Sci Tech*, 4(3): 18–23.

18. Viridén A, Wittgren B, Andersson T, Larsson A. (2009) The effect of chemical heterogeneity of HPMC on polymer release from matrix tablets. *Eur J Pharm Sci*, 36: 392-400.
19. Larsson M, Viridén A, Stading M, Larsson A. (2010) The influence of HPMC substitution pattern on solid-state properties. *Carbohydr Polym*, 82: 1074-1081.
20. Zelkó R. Amorf polimer segédanyagok fizikai öregedésének hatása a gyógyszerforma fizikai stabilitására. MTA doktori értekezés, Budapest, 2007.
21. Ravi PR, Ganga S, Saha R. (2008) Design and in vitro evaluation of zidovudinemoral controlled release tablets prepared using hydroxypropyl methylcellulose. *Chem Pharm Bull*, 56: 518-524.
22. Gao P, Skoug JW, Nixon PR, Ju TR, Stemm NL, Sung KC. (1996) Swelling of hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets. 2. Mechanistic study of the influence of formulation variables on matrix performance and drug release. *J Pharm Sci*, 85(7): 732-740.
23. Talukdar MM, Vinckier I, Moldenaers P, Kinget R. (1996) Rheological characterization of xanthan gum and hydroxypropylmethyl cellulose with respect to controlled-release drug delivery. *J Pharm Sci*, 85(5): 537-540.
24. Hiremath PS, Saha RN. (2008) Oral controlled release formulations of rifampicin. Part II: Effect of formulation variables and process parameters on in vitro release. *Drug Deliv*, 15(3): 159- 168.
25. Lee BJ, Ryu SG, Cui JH. (1999) Formulation and release characteristics of hydroxypropyl methylcellulose matrix tablet containing melatonin. *Drug Dev Ind Pharm*, 25(4): 493-501.

26. Simonelli AP, Mehta SC, Higuchi WI. (1969) Dissolution rates of high energy polyvinylpyrrolidone (PVP)-sulfathiazole coprecipitates, *J Pharm Sci*, 58(5): 538–549.
27. Draganoiu E. Carbopol polymers for controlled release matrix tablets, előadás, 2012. 10. 30-án, Budapest
28. Ebube NK, Jones AB. (2004) Sustained release of acetaminophen from a heterogeneous mixture of two hydrophilic non-ionic cellulose ether polymers. *Int J Pharm*, 272: 19-27.
29. Lotfipour F, Nokhodchi A, Saeedi M, Norouzi-Sani S, Sharbafi J, Siah-Shadbad MR. (2004) The effect of hydrophilic and lipophilic polymers and fillers on the release rate of atenolol from HPMC matrices. *Farmaco*, 59: 819-825.
30. Reza MS, Quadir MA, Haider SS. (2003) Comparative evaluation of plastic, hydrophobic and hydrophilic polymers as matrices for controlled-release drug delivery. *J Pharm Pharm Sci*, 6: 282-291.
31. Vueba ML, Batista de Carvalho LA, Veiga F, Sousa JJ, Pina ME. (2013) In vitro release of ketoprofen from hydrophilic matrix tablets containing cellulose polymer mixtures. *Drug Dev Ind Pharm*, 39: 1651-1662.
32. Sekharan TR, Palanichamy S, Tamilvanan S, Shanmuganathan S, Thirupathi AT. (2011) Formulation and evaluation of hydroxypropyl methylcellulose-based controlled release matrix tablets for theophylline. *Indian J Pharm Sci*, 73(4): 451-456.
33. Siepmann J, Peppas NA. (2000) Hydrophilic matrices for controlled drug delivery: an improved mathematical model to predict the resulting drug release kinetics (the "sequential layer" model). *Pharm Res*, 17(10): 1290-1298.
34. Fayed MH, Mahrous GM, Ibrahim MA, Sakr A. (2013) Influence of Carbopol 71G-NF on the release of dextromethorphan hydrobromide from extended-release matrixtablets. *Pharm Dev Technol*, 18: 971-981.

35. Sankalia JM, Sankalia MG, Mashru RC. (2008) Drug release and swelling kinetics of directly compressed glipizide sustained-release matrices: establishment of level A IVIVC. *J Control Release*, 129(1): 49-58.
36. Quinten T, Gonnissen Y, Adriaens E, De Beer T, Cnudde V, Masschaele B, Van Hoorebeke L, Siepmann J, Remon JP, Vervaet C. (2009) Development of injection moulded matrix tablets based on mixtures of ethylcellulose and low-substituted hydroxypropylcellulose. *Eur J Pharm Sci*, 37(3-4): 207-216.
37. Dabbagh MA, Ford JL, Rubinstein MH, Hogan JE. (1996) Effects of polymer particle size, compaction pressure and hydrophilic polymers on drug release from matrices containing ethylcellulose. *Int J Pharm*, 140: 85-96.
38. Perez-Marcos B, Ford JL, Armstrong DJ, Elliott PN, Rostron C, Hogan JE. (1996) Influence of pH on the release of propranolol hydrochloride from matrices containing hydroxypropylmethylcellulose K4M and carbopol 974. *J Pharm Sci*, 85(3): 330-334.
39. Nerurkar J, Jun HW, Price JC, Park MO. (2005) Controlled-release matrix tablets of ibuprofen using cellulose ethers and carrageenans: effect of formulation factors on dissolution rates. *Eur J Pharm Biopharm*, 61: 56-68.
40. Bonferoni MC, Rossi S, Tamayo M, Pedraz JL, Dominguez-Gil A, Caramella C. (1994) On the employment of λ -carrageenan in a matrix system. II. λ -Carrageenan and hydroxypropylmethylcellulose mixtures. *J Control Release*, 30: 175-182.
41. Szente V, Zelkó R. (2007) Helyspecifikus hatóanyag-leadást biztosító rendszerek I. Vastagbélben történő célzott hatóanyag-leadás. *Acta Pharm Hung*, 77: 185-189.
42. Michailova V, Titeva S, Kotsilkova R, Krusteva E, Minkov E. (1999) Influence of aqueous medium on viscoelastic properties of carboxymethylcellulose sodium, hydroxypropylmethyl cellulose, and thermally pre-gelatinized starch gels. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp*, 149: 515-520.

43. Simon GL, Gorbach SL (1984) Intestinal flora in health and disease. *Gastroenterology*, 86: 174-193.
44. Chourasia MK, Jain SK. (2003) Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems. *J Pharm Pharm Sci*, 6: 33-66.
45. Akhgari A, Garekani HA, Sadeghi F, Azimaie M. (2005) Statistical optimization of Indomethacin pellets coated with pH dependent methacrylic polymers for possible colonic drug delivery. *Int J Pharm*, 305: 22-30.
46. Nykanen P., Lempaa S., Aaltonen M.L., Jurjensen H., Veski P., Marvola M. (2001) Citric acid as excipient in multiple-unit enteric-coated tablets for targeting drugs on the colon. *Int J Pharm*, 229: 155-162.
47. Zhang H, Alsarra IA, Neau SH. (2002) An in vitro evaluation of a chitosan-containing multiparticulate system for macromolecule delivery to the colon. *Int J Pharm*, 239: 197-205.
48. Asghar LFA, Chandran S. (2006) Multiparticulate formulation approach to colon specific drug delivery: Current perspectives. *J Pharm Pharm Sci*, 9: 327-338.
49. Antal I, Dinya M. (2002) Intelligens polimerek alkalmazása a gyógyszer-technológiában II. A hatóanyagleadás szabályozására alkalmas mechanizmusok. *Gyógyszerészet*, 46: 141-145.
50. Byrne MA, Salian V. (2008) Molecular imprinting within hydrogels II: Progress and analysis of the field. *Int J Pharm*, 364: 188-212.
51. Caldorera-Moore M, Peppas NA. (2009) Micro- and nanotechnologies for intelligent and responsive biomaterial-based medical systems. *Adv Drug Deliv Rev*, 61: 1391-1401.

52. Balamuralidhara V, Pramodkumar TM, Srujana N, Venkatesh MP, Gupta NV, Krishna KL, Gangadharappa HV. (2011) pH sensitive drug delivery systems: a review. *Amer J Drug Disc Devel*, 1: 24-48.
53. Gulrez SKH, Al-Assaf S. Hydrogels: methods of preparation, characterisation and applications. In: Carpi A (Ed.). *Progress in molecular and environmental bioengineering - from analysis and modeling to technology applications*. In Tech, ISBN 978-953-307-268-5. 2011: ch 5.
54. Marcombe R, Cai S, Hong W, Zhao X, Lapustab Y, Suo Z. (2010) A theory of constrained swelling of a pH-sensitive hydrogel. *Soft Matter* 6: 784-793.
55. Manish J, Abhay K (2012) Sustained release matrix type drug delivery systems: a review. *JDDT*, 2: 142-148.
56. Dhat S, Aphale S, Bagul U, Tagalpallewar A, Vanshiv S, Shah N. (2011) Effect of two different diluents on release profile of aceclofenac from sustained release matrix tablets using gum damar as release retardant. *Int J Pharm Pharm Sci*, 3: 307-313.
57. Ranga Rao KV, Padmalatha Devi K, Buri P. (1990) Influence of molecular size and water solubility of the solute on its release from swelling and erosion controlled polymeric matrices. *J Contol Release*, 12: 133-141.
58. Tahara K, Yamamoto K, Nishihata T. (1996) Application of model-independent and model analysis for the investigation of effect of drug solubility on its release rate from hydroxypropyl methylcellulose sustained release tablets. *Int J Pharm*, 133: 17-27.
59. Viridén A, Wittgren B, Larsson A. (2011) The consequence of the chemical composition of HPMC in matrix tablets on the release behaviour of model drug substances having different solubility. *Eur J Pharm Biopharm*, 77: 99-110.

60. Chandrasekaran SK, Hillman R. (1980) Heterogeneous model of drug release from polymeric matrix. *J Pharm Sci*, 69: 1311-1313.
61. Velasco VM, Ford JL, Rowe P, Rajabi-Siahboomi AR. (1999) Influence of drug:hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets. *J Control Release*, 57: 75-85.
62. Batycky RP, Hanes J, Langer R, Edwards DA. (1997) A theoretical model of erosion and macromolecular drug release from biodegrading microspheres. *J Pharm Sci*. 86: 1464-1477.
63. Lieberman HA, Lachman L, Schwartz JB. *Pharmaceutical dosage forms, Volume 3*. Marcel Dekker Inc, New York and Basel, 2002: 502-507.
64. Ph. Eur. 8.5., 2.9.3. Dissolution test for solid dosage forms. 01/2012:20903
65. Antal I, Klebovich I. (2008) A fájdalomterápia farmakokinetikán alapuló optimalizálása – innovatív hatóanyag-leadó rendszerek; *LAM* 18(11): 783–789.
66. Optikai Módszerek - Molekulaspektroszkópia. In: Boros B, Bufa A, Csóka B, Dörnyei Á, Farkas N, Felinger A, Kiss I, Kilár A, Kilár F, Lambert N, Makszin L, Páger C, Petz A. *Műszeres analitika gyakorlatok, Pécsi Tudományegyetem, Pécs*, 2010: ch 4.
67. Farkas B, Révész P. *Kristályosítástól a tablettázásig*. Universitas Szeged, Szeged, 2007: 82.
68. Galbács G, Galbács Z, Sipos P. *Műszeres analitikai kémiai gyakorlatok, Szegedi Egyetem Kiadó, Szeged*, 2008.
69. Fogarasi G, Szalay P. (1999) Számítógéppel a molekulák nyomában. *Természet Világa*, 130(3): 113-119.

70. Hsu CPS. Infrared Spectroscopy. In: Settle F (Ed.) Handbook of Instrumental Techniques for Analytical Chemistry. Prentice Hall, Upper Saddle River NJ, 1997: 247-283.
71. Lide DR. CRC Handbook of Chemistry and Physics. CRC Press, London, 1994: 9-79.
72. Hilfiker R. Polymorphism in the Pharmaceutical Industry, Wiley-VCH, Weinheim, 2006.
73. Mándi A. Szénhidrátok acetál származékainak, valamint antibiotikum-származékok cikloaddíciós reakcióinak kvantumkémiai és dinamikai vizsgálata, PhD. értekezés, Debreceni Tudományegyetem, 2012.
74. Höltje HD, Sippl W, Rognan D, Folkers G. Molecular Modeling. Wiley-VCH, Weinheim, 2003.
75. Matisz G. Primer alkoholok klasztereinek szerkezet és stabilitása folyadékfázisban, kölcsönhatásuk aromás molekuláva, PhD. értekezés, Pécsi Tudományegyetem, 2012.
76. Ayers PW, Yang W. Density-functional theory. In: Bultinck P, de Winter H, Langenaeker W, Tollenare W (Ed.) Computational medicinal chemistry for drug discovery. CRC press, New York, 2003: ch 4.
77. Császár A. Sűrűségfüggő elméletek (DFT).
http://theop11.chem.elte.hu/main_index_files/SzK_DFT.pdf
78. Sebe I, Szabó B, Zelkó R. (2012) Positron annihilation lifetime spectrometry (PALS) and its pharmaceutical applications. Acta Pharm Hung, 82(1): 23-32.

79. Sousa RG, Freitas RFS, Magalhães WF. (1998) Structural characterization of poly(N-isopropylacrylamide) gels and some of their copolymers with acrylamide through positron annihilation lifetime spectroscopy. *Polymer*, 39: 3815-3819.
80. Zelkó R, Süvegh K, Marton S, Rácz I. (2000) Effect of storage conditions on the free volume of polyvinylpyrrolidone: Comparison of positron lifetime data with the tensile strength of tablets. *Pharm Res*, 17: 1028-1030.
81. Zelkó R, Orbán Á, Süvegh K. (2006) Tracking of the physical ageing of amorphous pharmaceutical polymeric excipients by positron annihilation spectroscopy. *J Pharm Biomed Anal*, 40: 249-254.
82. Zelkó R, Süvegh K. (2005) Correlation between the release characteristics of theophylline and the free volume of polyvinylpyrrolidone. *Eur J Pharm Sci*, 24: 351-354.
83. Pintye-Hódi K, Regdon Jr G, Erős I, Süvegh K, Marek T, Kéry I, Zelkó R. (2006) Metolose-PEG interaction as seen by positron annihilation spectroscopy, *Int J Pharm*, 313: 66-71.
84. Minfeng Z, Xudong S, Yun W, Xiandong Y, Huiquan X, Baoyi W, Chenze O. (2008) Correlations between the free-volume properties and the miscibility of chitosan/polar polymers blend membranes, *Radiat Phys Chem*, 77: 1062-1068.
85. Szenté V, Süvegh K, Marek T, Zelkó R. (2009) Prediction of the stability of polymeric matrix tablets containing famotidine from the positron annihilation lifetime distributions of their physical mixtures. *J Pharm Biomed Anal*, 49: 711-714.
86. Papp J, Marton S, Süvegh K, Zelkó R. (2009) The influence of Metolose structure on the free volume and the consequent metoprolol tartrate release of patches. *Int J Biol Macromol*, 44: 6-8.

87. Patai K, Szente V, Süvegh K, Zelkó R. (2010) Tracking of the micro-structural changes of levonorgestrel-releasing intrauterine system by positron annihilation lifetime spectroscopy. *J Pharm Biomed Anal*, 53: 902-905.
88. Papp J, Szente V, Süvegh K, Zelkó R. (2010) Correlation between the free volume and the metoprolol tartrate release of Metolose patches, *J Pharm Biomed Anal*, 51: 244-247.
89. Szabó B, Süvegh K, Zelkó R. (2010) Effect of storage on microstructural changes of Carbopol polymers tracked by the combination of positron annihilation lifetime spectroscopy and FT-IR spectroscopy. *Int J Pharm*, 416: 160-163.
90. Vajdai A, Szabó B, Süvegh K, Zelkó R, Újhelyi G. (2012) Tracking of the viability of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteria population in polyvinylalcohol nanofiber webs by positron annihilation lifetime spectroscopy. *Int J Pharm*, 429: 135-137.
91. Trotzig C, Abrahamsén-Alami S, Maurer FHJ. (2009) Transport properties of water in hydroxypropyl methylcellulose. *Eur Polym J*, 45: 2812-2820.
92. Bölcskei É, Süvegh K, Marek T, Regdon Jr G, Pintye-Hódi K. (2011) Testing of the structure of macromolecular polymer films containing solid active pharmaceutical ingredient (API) particles. *Radiat Phys Chem*, 80: 799-802.
93. Ph. Eur. 8.5., 0675. Metronidazole monograph, 01/2008:0675.
94. Ph. Eur. 8.5., 1012. Famotidine monograph, 04/2013:1012.
95. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of pharmaceutical excipients. Pharmaceutical Press, London, 2009: 110-114, 196-198, 581-585.
96. Bühler V. Kollidon, Polyvinylpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry. BASF, Ludwigshafen, 2008: 11-134.

97. Bühler V. Kollidon, Polyvinylpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry. BASF, Ludwigshafen, 2003: 245-262.
98. Tu J, Shen Y, Mahalingan R, Jasti B, Li X. Polymers in oral modified release systems. In: Wen G, Park K (Ed.) Oral controlled release formulation design and drug delivery. John Wiley & Sons, Hoboken, 2010: 71-87.
99. Mujar B (Lubrizol) személyes találkozó 2014. 11. 05-én, Budapesten
100. Lubrizol Product Overview, Carbopol Polymers.
<https://www.lubrizol.com/Pharmaceutical/Literature/ProductOverview/Carbopol.html>.
2015. 02. 08-án
101. Guidance for Industry, Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, FDA, CDER, August 1997.
102. Moore JW, Flanner HH. (1996) Mathematical comparison of curves with an emphasis on in vitro dissolution profiles. Pharm Technol 20: 64–74.
103. Kirkegaard P, Eldrup M, Morgensen OE, Pedersen NJ. (1981) Program system for analyzing positron lifetime spectra and angular correlation curves. Comput Phys Commun, 23: 307-335.
104. Shukla A, Peter M, Hoffmann L. (1993) Analysis of positron lifetime spectra using quantified maximum entropy and a general linear filter. Nucl Instrum Methods A, 335: 310-325.
105. Szente V, Baska F, Zelkó R, Süvegh K. (2011) Prediction of the drug release stability of polymeric matrix tablets containing metronidazole. J Pharm Biomed Anal, 54: 730-734.

9. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

9.1. Az értekezés témaköréhez kapcsolódó közlemények

1. **Szente V**, Süvegh K, Marek T, Zelkó R. (2009) Prediction of the stability of polymeric matrix tablets containing famotidine from the positron annihilation lifetime distributions of their physical mixtures. *J Pharm Biomed Anal*, 49: 711–714.

IF=2,453

2. **Szente V**, Baska F, Zelkó R, Süvegh K. (2011) Prediction of the drug release stability of polymeric matrix tablets containing metronidazole. *J Pharm Biomed Anal*, 54: 730-734.

IF=2,967

9.2. Az értekezés témaköréhez nem kapcsolódó közlemények

1. **Szente V**, Zelkó R. (2007) Helyspecifikus hatóanyag-leadást biztosító rendszerek I. Vastagbélben történő célzott hatóanyag-leadás. *Acta Pharm Hung*, 77: 185-189.
2. **Szente V**, Zelkó R. (2007) Helyspecifikus hatóanyagleadást biztosító rendszerek II. Bukkális gyógyszerformák. *Acta Pharm Hung*, 77: 217-222.
3. **Szente V**, Zelkó R. (2008) Helyspecifikus hatóanyagleadást biztosító rendszerek III. Nazális gyógyszerformák. *Acta Pharm Hung*, 78: 87-90.
4. **Szente V**, Zelkó R. (2008) Vastagbélbe célzott hatóanyag-leadást biztosító készítmények. *Gyógyszerész Továbbképzés*, 2: 182-184.
5. Horgos J, Bartus G, **Szente V**, Hankó B, Zelkó R (2009) A gyógyszerhamisítás, mint egészséget veszélyeztető világjelenség. *Acta Pharm Hung*, 79: 88-91.

6. Télessy IG, Balogh J, Csempez F, **Szente V**, Dredán J, Zelkó R. (2009) Comparison of the physicochemical properties of MCT-containing fat emulsions in total nutrient admixtures. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 72:75–79.

IF=2,600

7. Papp J, **Szente V**, Süvegh K, Zelkó R. (2010) Correlation between the free volume and the metoprolol tartrate release of metolose patches. *J Pharm Biomed Anal*, 51: 244–247.

IF=2,733

8. Papp J, Horgos J, **Szente V**, Zelkó R. (2010) Correlation between the FT-IR characteristics and metoprolol tartrate release of methylcellulose-based patches. *Int J Pharm*, 392: 189-191.

IF=3,607

9. Patai K, **Szente V**, Süvegh K, Zelkó R. (2010) Tracking of the micro-structural changes of levonorgestrel-releasing intrauterine system by positron annihilation lifetime spectroscopy. *J Pharm Biomed Anal*, 53:902-905.

IF=2,733

10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném köszönetemet kifejezni Mindazoknak, akik segítettek a doktori értekezésem elkészítésében.

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Zelkó Románának, hogy töretlen lelkesedéssel ösztönözte és támogatta munkámat, útmutatásaival és tanácsaival segítette értekezésem elkészülését.

Köszönetemet fejezem ki Dr. Noszál Béla professzor úrnak, aki támogatta részvételemet a Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar és a Richter Gedeon Nyrt. közötti együttműködésben.

Köszönetet kívánok mondani Dr. Thaler Györgynek, Dr. Csernák Lászlónak és Dr. Bódis Attilának, hogy a Richter Gedeon Nyrt. részéről az egyetemi együttműködés keretén belül lehetőséget biztosítottak a doktori munkám elvégzéséhez.

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Sáska Zsófia Évának a szüntelen bátorításért és értékes javaslataiért. Köszönöm Dr. Antal Istvánnak és Dr. Kállai-Szabó Nikolettnek hasznos szakmai tanácsait.

Köszönet illeti Dr. Süvegh Károlyt a PALS mérésekben és a molekulaszervezeti számításokban nyújtott segítségéért. Köszönetet mondok Dr. Baska Ferencnek az FT-IR spektrumok kiértékelésében nyújtott segítségéért.

Hálával gondolok továbbá Dr. Vincze Zoltán professzor úrra, Kovácsné Dr. Balogh Juditra, Schwáb Sándornéra, Szász Istvánnéra, Gregorné Lipóczki Magdolnára, akik örömtelivé tették a mindennapok munkáját. Köszönöm az Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet valamennyi munkatársának, hogy biztosították számomra a zavartalan munkavégzés lehetőségét.

Végül szeretnék köszönetet mondani azoknak, akik megteremtették számomra azt a háttérrel, ami lehetővé tette, hogy tanulmányaimat és munkámat mindvégig teljes odaadással végezhessem. Köszönöm Szüleimnek, Családomnak és Barátaimnak.

Mellékletek

Ábrajegyzék

1. ábra	A módosított hatóanyag-leadást biztosító hordozórendszerek típusai szerkezetük szerint	8
2. ábra	Mátrix rendszerből történő kioldódást meghatározó folyamatok	9
3. ábra	A hidrofil és hidrofób anyagok nedvesedési készsége	10
4. ábra	Célzott hatóanyag-leadású rendszerek formulálásához alkalmazható polimer típusú segédanyagok és funkcióik	12
5. ábra	A polimer vázszerkezet típusok sematikus rajza	12
6. ábra	Amorf és kristályos polimer részek duzzadási és oldódási folyamata	14
7. ábra	A polimerek nedvességfelvétele	14
8. ábra	A polimer mátrix rendszerek duzzadásának folyamata	15
9. ábra	Különböző molekulatömegű polimer mátrixból történő kioldódás	16
10. ábra	Acetaminofén hatóanyag kioldódása különböző mennyiségben HPMC:HPC polimert tartalmazó mátrixtablettákból	18
11. ábra	pH-érzékeny hidrofil polimer duzzadása pH-változás hatására	21
12. ábra	Karboxi-metil-cellulóz szerkezetváltozása savas közegben	21
13. ábra	Gyengén oldódó propilparabén, valamint jobb vízoldhatóságú metilparabén kioldódása hidroxipropil-cellulóz alapú mátrixból	23
14. ábra	Tabletták kioldódás vizsgálatára alkalmazható forgókosaras és lapátos módszerek	24
15. ábra	Különböző típusú készítmények kioldódási profiljai	25
16. ábra	A metilén csoport vegyérték- és deformációs rezgései	26
17. ábra	Az infravörös spektrum négy jellegzetes tartománya a metronidazol modellhatóanyag felvett spektrumával	27
18. ábra	Szabad OH, inter- és intramolekuláris H-hidak azonosítása IR spektrumban	29
19. ábra	A metronidazol szerkezeti képlete	36
20. ábra	A famotidin szerkezeti képlete	37
21. ábra	A povidont felépítő vinil-pirrolidon monomer szerkezeti képlete	37

22. ábra	A Kollidon SR-t felépítő vinil-acetát és vinil-pirrolidon egységek	38
23. ábra	A Carbopol polimer akrilsav monomerének szerkezeti képlete	38
24. ábra	Metronidazol hatóanyagú, különböző ideig tárolt povidon-mátrixtabletták kioldódási átlaggörbéi	46
25. ábra	Metronidazol hatóanyagú, különböző ideig tárolt Kollidon SR-mátrixtabletták kioldódási átlaggörbéi	47
26. ábra	Metronidazol hatóanyagú, különböző ideig tárolt Carbopol-mátrixtabletták kioldódási átlaggörbéi	48
27. ábra	Famotidin hatóanyagú, különböző ideig tárolt povidon-mátrixtabletták kioldódási átlaggörbéi	50
28. ábra	Famotidin hatóanyagú, különböző ideig tárolt Kollidon SR-mátrixtabletták kioldódási átlaggörbéi	51
29. ábra	Famotidin hatóanyagú, különböző ideig tárolt Carbopol-mátrixtabletták kioldódási átlaggörbéi	51
30. ábra	A metronidazol és Carbopol, valamint keverékeinek FT-IR spektruma	55
31. ábra	Famotidin – Kollidon SR keverék FT-IR spektruma	56
32. ábra	A poli(vinil-pirrolidon) típusú polimerek szerkezete és a modellezés alapján meghatározott vinil-pirrolidon dimer (<i>kollidon-1</i>) és vinil-acetát dimer (<i>kollidon-2</i>) térbeli szerkezete	57
33. ábra	A Carbopol polimer szerkezete és a modellezés alapján meghatározott két dimer szerkezete	58
34. ábra	A modellhatóanyagok molekuláinak számított szerkezete	59
35. ábra	A Carbopol dimerek és a víz molekulák között kialakuló lehetséges másodlagos kötések	60
36. ábra	A <i>kollidon-2</i> dimer és víz molekulák között kialakuló lehetséges másodlagos kötések	60
37. ábra	A <i>kollidon-1</i> dimer és víz molekulák között kialakuló lehetséges másodlagos kötések	61
38. ábra	A famotidin és víz molekula között kialakuló lehetséges hidrogén-hidas szerkezet	61

39. ábra	Metronidazol Carbopol dimerek között kialakuló másodlagos kötések	62
40. ábra	Famotidin és <i>carbopol-2</i> dimer között kialakuló lehetséges H-hidas szerkezet	63
41. ábra	Famotidin - <i>kollidon-2</i> dimer és famotidin – <i>kollidon-1</i> dimer között kialakuló lehetséges kötések	63
42. ábra	Famotidin-Carbopol rendszer és a tiszta anyagok Doppler paraméterei	66
43. ábra	Famotidin-povidon és famotidin-Kollidon SR rendszer, valamint a tiszta anyagok Doppler paraméterei	67
44. ábra	Pozitronium élettartamok a referencia anyagokban	68
45. ábra	A referenciaminták élettartam-eloszlásai a méréssorozat elején és végén	70
46. ábra	A famotidin – Carbopol 71G keverék öregedésének nyomon követése diszkrét kiértékeléssel	71
47. ábra	A famotidin-Carbopol 71G 1:1 arányú keverék öregedése során mért élettartam eloszlások	72
48. ábra	A famotidin – Kollidon SR keverék öregedésének nyomon követése diszkrét kiértékeléssel	73
49. ábra	A famotidin-Kollidon SR 1:1 arányú keverék öregedése során mért élettartam eloszlások	74
50. ábra	A famotidin – povidon keverék öregedésének nyomon követése diszkrét kiértékeléssel	75
51. ábra	A famotidin-Kollidon SR 1:1 arányú keverék öregedése során mért élettartam eloszlások	76

Táblázatjegyzék

I.	táblázat	Módosított hatóanyag-leadást biztosító polimer kombinációk	19
II.	táblázat	A gyakrabban alkalmazott pH-érzékeny polimerek és oldódási pH-juk	20
III.	táblázat	Fontosabb kötéstípusok karakterisztikus hullámszáma	29-31
IV.	táblázat	Az alkalmazott hidrofil mátrixképzők fizikai-kémiai tulajdonságai	40
V.	táblázat	Metronidazol hatóanyagú mátrixtabletták kioldódásának korrelációs együtthatói	49
VI.	táblázat	Metronidazol hatóanyagú mátrixtabletták számított különbözőségi és hasonlósági faktorai	49
VII.	táblázat	Famotidin hatóanyagú mátrixtabletták kioldódásának korrelációs együtthatói	53
VIII.	táblázat	Famotidin hatóanyagú mátrixtabletták számított különbözőségi és hasonlósági faktorai	53
IX.	táblázat	A metronidazol és a famotidin FT-IR spektrumának jellegzetes csúcsai	54
X.	táblázat	A különböző molekulák között kialakuló lehetséges hidrogénkötések számított erőssége	64-65