



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA

A formulációs segédanyagok szerepe gyógyszerhatóanyagok biohasznosulásában

Tézisfüzet

Szerző: Jaksáné Borbás Enikő

Témavezető: Dr. Nagy Zsombor Kristóf

Konzulens: Dr. Sinkó Bálint

Gyógyszer-, Környezeti- és Biztonságtechnológiai Anyagok Kutatócsoport
Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Budapest

2020

Bevezetés

A hagyományos kioldódás-vizsgálatokat a gyógyszeriparban mind a készítmények minőség-ellenőrzésben mind pedig formulációk fejlesztése során alkalmazzák. Habár ezek az egyszerű vizsgálatok a gyártott tételek minőségi összehasonlítására jól alkalmazhatóak jó reprodukálhatóságuk és kis költségigényük miatt, a kapott eredmények sok esetben nem alkalmasak a hatóanyag *in vivo* viselkedésének előrejelzésére.¹

A gyógyszeripari kutatás-fejlesztésnek nagy szüksége van a kioldódás-vizsgálatokon túlmutató olyan új, *in vitro* eszközökre, melyek az *in vivo* előrejelző képességet javítani tudják. Mind etikai mind pedig gazdasági szempontból fontos a humán klinikai vizsgálatok minimalizálása, melyet ezek az *in vitro* módszerek segíthetnek elő. Több kutatási együttműködés is létrejött világszerte, mely ezt az ügyet szolgálja: Európában az UNGAP projekt a gasztrointesztinális traktusban végbemenő *in vivo* folyamatok leírásán, míg az európai ORBITO és az amerikai fPD projekt új, bioreleváns készülékek fejlesztésén dolgozik. Noha méretben és költségvetésben közel sem hasonlítható a fent említett összefogásokhoz, egy kutatási együttműködés jött létre az amerikai Pion Inc., a Semmelweis Egyetem (SE) és a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem (BME) között. A Pion Inc. egy szimultán kioldódás-permeáció vizsgáló készülékeket fejlesztő és gyártó cég, amely a kutatást készülékekkel támogatja, míg a két egyetem gyógyszerkémiai és formuláció-fejlesztési oldalról biztosít elméleti és gyakorlati háttérrel. A kutatás fő fókuszában az *in vitro* kioldódás és permeációs folyamatok megértése áll valamint az *in vitro-in vivo* adatok közötti korreláció (IVIVC) javítása.

Ez a PhD munka a Pion-SE-BME együttműködésnek a keretében készült és az volt a célja, hogy a szimultán kioldódás-permeáció folyamatokat formulációs segédanyagok jelenlétében vizsgálja, és ezen elméleti tudást felhasználja a formuláció-fejlesztésben az IVIVC javítására.

1. IRODALMI HÁTTÉR

A hagyományos kioldódás vizsgálatot jó vízoldhatóságú, első biofarmáciai osztályú (BCS I) hatóanyagok esetén *in vivo* bioekvivalencia vizsgálatok kiváltására is alkalmazzák. Azonban rossz vízoldhatóságú BCS II és BCS IV osztályú hatóanyagok esetén ezen egyszerű módszer nem alkalmazható. A rossz vízoldhatóságú hatóanyagok egyre növekvő száma miatt az ipar és a hatóságok oldaláról is megnőtt az igény az *in vivo* eredményeket nagy biztonsággal előrejelző *in vitro* módszerek iránt. Az elmúlt években sok új *in vitro* készülék került kifejlesztésre, mely

a kioldódás és a felszívódás szimultán modellezésével kívánta javítani az IVIVC-t.¹ A PAMPA (Parallel Artificial Membrane Permeability Assay) vizsgálat a passzív transzcelluláris transzportot megbízhatóan előrejelző mesterséges membrán alapú nagyáteresztőképességű permeabilitás vizsgálat², mely jól reprodukálható és költségghatékony a sejtes vizsgálatokhoz vagy az állatkísérletekhez képest. Ezen előnyök fényében felmerült, hogy méretnövelt PAMPA készülék alkalmas lehet a kioldódás és mesterséges membránon keresztüli permeáció szimultán vizsgálatára, mely segítheti az *in vivo* eredmények pontosabb előrejelzését.³

Új *in vitro* készülék fejlesztése esetén, a készülékben végbemenő folyamatok megismerése és megértése elengedhetetlen része a fejlesztésnek. Az irodalomban számos *in vivo* és *in vitro* példa mutatja, hogy a lipofil membránon keresztüli transzport hajtóereje nem egyszerűsíthető le a membrán két oldala között fennálló koncentráció különbségre. Ezt olyan esetekben figyelték meg, ahol a hatóanyag oldhatóságát is befolyásoló segédanyag van jelen, és az oldhatóság növekedéssel arányosan permeabilitás csökkenést is tapasztaltak.⁴ Meglepő módon az oldhatóság és a permeabilitás közötti kölcsönhatás nemcsak lipofil hanem méretkizárásos membránok esetében is megfigyelhető szolubilizáló segédanyagok jelenlétében.⁵ Ez a jelenség meglehetősen érdekes, hiszen a lipofil és méretkizárásos membránokon keresztüli hatóanyag transzport mechanizmusa eltérő. *Ezen irodalmi háttér fényében a PhD munka célja volt a membránon keresztüli transzport matematikai leírása és a folyamat hajtóerejének meghatározása lipofil és méretkizárásos esetben is szolubilizáló segédanyagok jelenlétében.*

A PhD dolgozat második fele a szimultán kioldódás-permeáció vizsgálatok gyakorlati alkalmazásaira helyezi a hangsúlyt. Az oldhatóság és a permeabilitás közti kölcsönhatást ugyan az irodalom részletesen taglalja egyes formulációs segédanyagok esetén, azonban a gyakorlatban sokszor több formulációs stratégia ötvözésére van szükség BCS II osztályú hatóanyag sikeres oldatba viteléhez. *Így a munka további céljaként tűztük ki, hogy olyan komplex formulációkat vizsgáljunk in vitro kioldódás-permeáció szempontból, melyek az amorfizált hatóanyag mellett szolubilizáló segédanyagokat is tartalmaznak.*

¹ Buckley, S. T., Fischer, S. M., Fricker, G. & Brandl, M. *In vitro* models to evaluate the permeability of poorly soluble drug entities: Challenges and perspectives. *Eur. J. Pharm. Sci.* **45**, 235–250 (2012).

² Avdeef, A. & Tsinman, O. PAMPA- A drug absorption *in vitro* model 13. Chemical selectivity due to membrane hydrogen bonding: in combo comparisons of HDM-, DOPC-, and DS-PAMPA models. *Eur. J. Pharm. Sci.* **28**, 43–50 (2006).

³ Tsinman, K. *et al.* Ranking Itraconazole Formulations Based on the Flux through Artificial Lipophilic Membrane. *Pharm. Res.* **35**, 1–13 (2018).

⁴ Dahan, A. & Miller, J. M. The Solubility–Permeability Interplay and Its Implications in Formulation Design and Development for Poorly Soluble Drugs. *AAPS J.* **14**, 244–251 (2012).

⁵ Raina, S. A. *et al.* Enhancements and limits in drug membrane transport using supersaturated solutions of poorly water soluble drugs. *J. Pharm. Sci.* (2014).

Az *in vitro* szimultán kioldódás-permeáció vizsgálatok eredményeinek kiértékelése és azokból *in vivo* előrejelzés készítése igencsak nagy kihívás. Míg a hagyományos kioldódás vizsgálatok esetén a kiértékelést hatósági előírások szerint végzik, addig a fluxus adatok értékeléséhez új adatértékelési módszerekre van szükség. *Így a továbbiakban a disszertáció célja originális és generikus készítmények esetén, in vitro fluxus értékek in vivo bioekvivalencia eredményekkel való összevetése, valamint új adatértékelési módszer fejlesztése, amely a segédanyagok hatását a kioldódástól függetlenül, csak a permeációra is vizsgálni képes.*

Az kioldódás-permeáció vizsgálatok *in vivo* előrejelzőképességére vonatkozó irodalmak alapján elmondható, hogy fluxus értékeket mindeddig csak ritkán alkalmaztak prediktív modell bemeneti paramétereként ételhatás és bioekvivalencia előrejelzésére.

A kinetikai oldhatóság érték az irodalom szerint hasznos lehet a hatóanyag amorfizálásából fakadó biohasznosulás-növekedés becslésére.⁶ Ennek ellenére ezt az adatot még csak elvétve használták olyan prediktív modell bemeneti paramétereként, amely a felszívódott hányadot és az ételhatást jelzi előre, és még sosem használták generikus készítmények bioekvivalenciájának előrejelzésében. *A disszertáció további céljaként tűztük ki, hogy piacon lévő készítmények ételhatását és bioekvivalencia eredményeit jelezzük előre kinetikai oldhatóság és szimultán kioldódás-permeáció vizsgálatok segítségével. Ezen vizsgálati eredményeket kívántuk egy-egy prediktív modell bemeneti paramétereként használni, majd az oldhatóság és fluxus alapú predikciókat egymással is összehasonlítani.*

2. KÍSÉRLETI MÓDSZEREK

2.1 Minta előkészítés

Egytűs elektrosztatikus szálképzés

A hatóanyag-tartalmú nem szőtt szövetek kis léptékű előállítására egytűs berendezéssel történt, amely egy 0,5 mm belső átmérőjű szórófejből, egy nagyfeszültségű tápból és egy fecskendő pumpából állt.

2.2 Jellemzési módszerek

Egyensúlyi oldhatóság vizsgálat

A választott közeghez a kristályos hatóanyag pora feleslegben került hozzáadásra, majd az így kapott szuszpenziót 6 órán keresztül kevertettük és 18 órán keresztül ülepítettük. A folyadék fázisban a hatóanyag koncentrációját UV-spektroszkópia segítségével határoztuk meg.

⁶ Almeida, L., Reutzel-Edens, S. M., Stephenson, G. A. & Taylor, L. S. Assessment of the Amorphous “ Solubility ” of a Group of Diverse Drugs Using New Experimental and Theoretical Approaches. *Mol. Pharm.* **12**, 484–495 (2014)

Kinetikai oldhatóság vizsgálat

A hatóanyag koncentrált törzsoldatát apránként adagoltuk a választott vizes közeghez egészen addig, amíg kicsapódást nem észleltünk. A kicsapódás az UV-spektrum alapvonal emelkedésének segítségével detektáltuk (Pion Rainbow™ Dynamic Dissolution Monitor).

Szimultán kioldódás-permeáció vizsgálat

A kis térfogatú kioldódás-permeáció vizsgálatokat μ FLUX készülékkel (Pion Inc.) végeztük. A készülék egy 20 mL-es donor és egy ugyanekkora akceptor cellából áll, melyeket mesterséges membrán (polivinilidén-fluorid (PVDF), 0,78 cm²) választ el egymástól.

Közepes (200-250 mL) és nagy (850-1063 mL) térfogatú kioldódás-permeáció vizsgálatokat *BioFLUX* és *MacroFLUX* készülékekkel (Pion Inc.) végeztünk. A mesterséges membránnal (hidrofób PVDF, 3,69 cm² /3,80 cm²) és keverővel ellátott akceptor cellát USP II-es kioldókészülékbe (Erweka DT 126 Dissolution Tester) helyeztük. A hatóanyag koncentrációját valós időben UV-szondák segítségével követtük mindkét cellában (Pion Rainbow™ Dynamic Dissolution Monitor).

3. EREDMÉNYEK

A disszertáció első részében (3.1 és 3.2-es fejezetek) a mesterséges membránokon keresztüli transzport leírását és értelmezését mutatja be nemcsak tiszta hatóanyagok, hanem komplex formulációk esetében is. A dolgozat második fele a lipofil membránt alkalmazó szimultán kioldódás-felszívódás mérések alkalmazási lehetőségeit mutatja be.

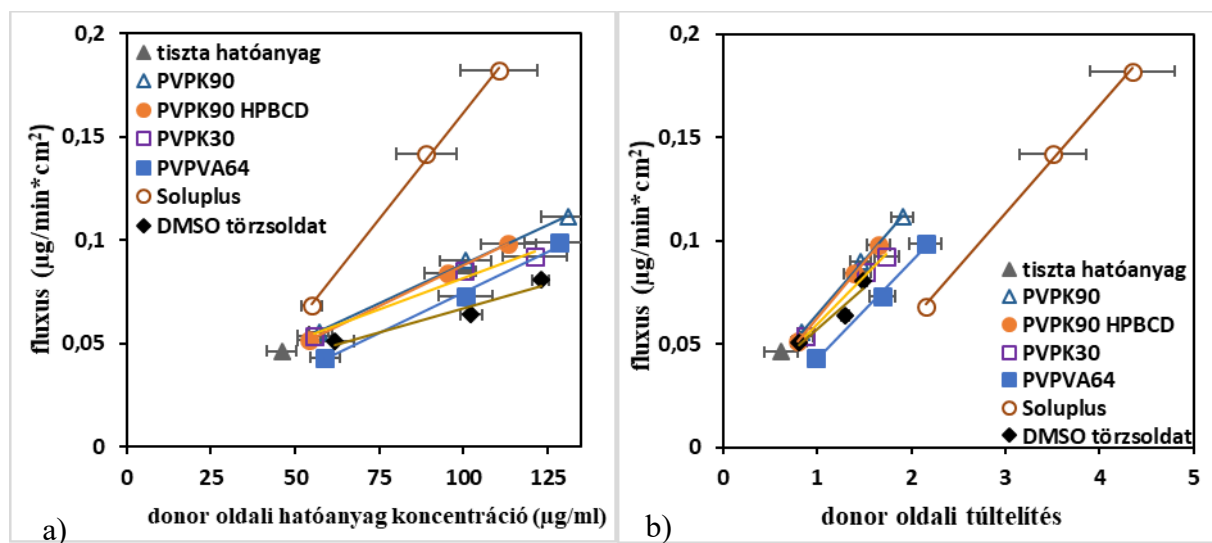
3.1 Lipofil membránon keresztüli transzport valódi hajtóereje

A munka első részében egy vízben rosszul oldódó nem-szteroid gyulladáscsökkentő hatóanyagot, a meloxicámot választottuk modell hatóanyagként, melyet oldószeres elektrosztatikus szálképzés segítségével formuláltunk. Négy formulációs célra gyakorta használt polimert (három polivinil-pirrolidon (PVP) származékot (K30, K90, and VA 64) és Soluplust) és hidroxipropil- β -ciklodextrint (HP β CD) alkalmazva összesen öt különböző szálképzett amorf szilárd diszperziót (ASD) sikerült előállítanunk, melyeket szimultán kioldódás-felszívódás vizsgálatoknak vetettünk alá.

A kristályos hatóanyag kioldódásához képest mindegyik formuláció szignifikánsan jobb, 90% feletti eredményt mutatott a donor oldalon. Habár a különböző készítmények kioldódás profilja között jelentős eltérést nem találtunk a Soluplus tartalmú készítményből a hatóanyag

mesterséges membránon való átjutása szignifikánsan gyorsabb volt, mint a többi készítményből. Ez az eredmény egyértelműen mutatja, hogy a transzport hajtóereje nem egyszerűsíthető le a membrán két oldala közötti koncentráció különbségre (1.ábra/a).

A Fick első törvényéből történő matematikai levezetés alapján a transzport valódi hajtóereje segédanyag jelenlétében a két oldal túltelítésbeli különbsége, ahol a túltelítést az adott oldali koncentráció és az egyensúlyi oldhatóság hányadosával definiáljuk (az akceptor oldali túltelítés elhanyagolhatóan kicsi, így a donor oldali túltelítésre egyszerűsíthető a hajtóerő). Ezt a meloxicám tartalmú amorf szilárd diszperziók és a meloxicám dimetil-szulfoxiddal (DMSO) készült törzsoldatának kísérleti eredményei is alátámasztották (1.ábra/b).

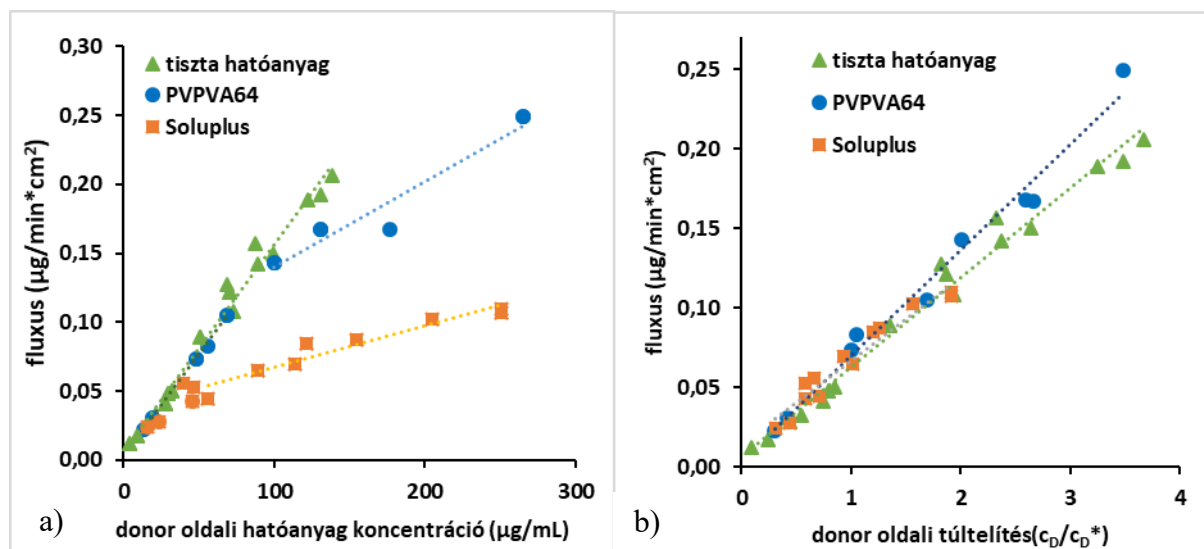


1. ábra: A tiszta hatóanyag és a meloxicám tartalmú amorf szilárd diszperziók fluxus értékei a donor oldali hatóanyag koncentráció (a) és a túltelítés függvényében (b)

3.2 Méretkizárásos membránon keresztüli transzport valódi hajtóereje

A kutatás folytatásában egy vízben rosszul oldódó vérnyomáscsökkentő hatóanyagot, a karvedilolt választottuk modell hatóanyagként, melyet oldószeres elektrosztatikus szálképzés segítségével formuláltunk. Két formulációs célra gyakorta használt polimert (PVP VA64-et és Soluplust) alkalmazva két különböző szálképzett amorf szilárd diszperziót sikerült előállítanunk, melyeket szimultán kioldódás-permeáció vizsgálatoknak vetettünk alá. A polimerek hatását az egyensúlyi oldhatóságra és szimultán kioldódás-permeációra regenerált cellulóz membránon keresztül több koncentráció szinten is vizsgáltuk. Míg a polimerekre általában nem jellemző, hogy szolubilizáló segédanyagként viselkednek, mind a PVP VA64 mind pedig a Soluplus növelte a karvedilol egyensúlyi oldhatóságát. Bár a Soluplus jelentősen

jobban növelte a hatóanyag oldhatóságát, mint a PVP VA64 a membránon átjutott hatóanyag mennyisége pont a PVP származék esetében volt jelentősen nagyobb. (2. ábra/a)



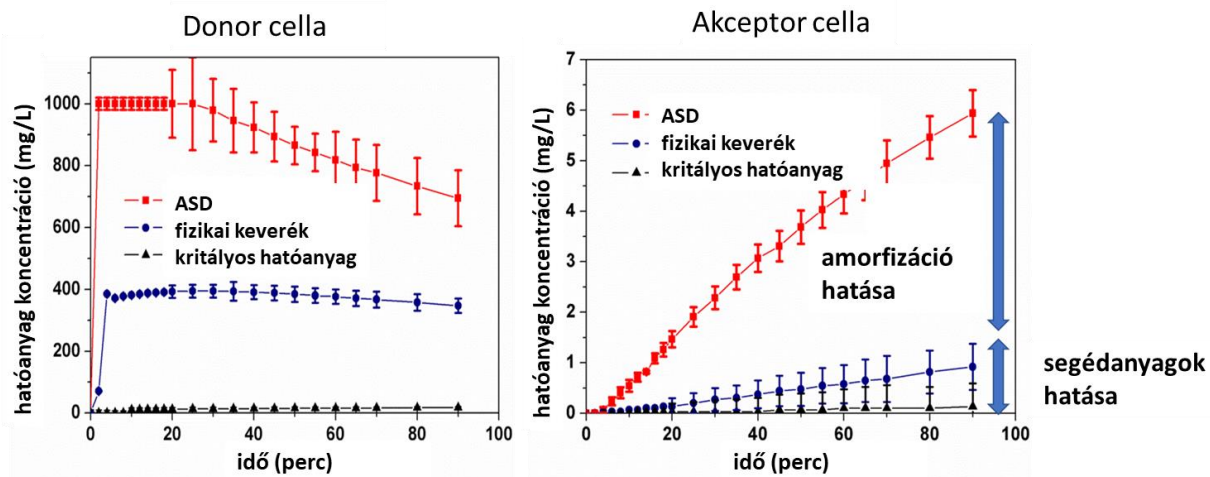
2. ábra: A tiszta hatóanyag és a karvedilol tartalmú amorf szilárd diszperziók fluxus értékei a donor oldali hatóanyag koncentráció (a) és a túltelítés függvényében (b)

A Fick első törvényéből történő matematikai levezetés valamint a kísérleti eredmények alapján a transzport valódi hajtóereje nagyméretű, a membránon átférni nem képes segédanyag jelenlétében a két oldal túltelítésbeli különbségével írható le (2. ábra/b).

3.3 Bukkális készítmény kioldódásának és permeációjának javítása különböző formulációs technikák együttes segítségével

Többfajta formulációs stratégia együttes alkalmazásával sikerült egy rossz vízoldhatóságú antipszichotikum, az aripiprazol kioldódását és membránon keresztüli fluxusát javítani. Mindehhez szulfobutil-éter- β -cyclodextrin (SBE β CD) használtunk szolubilizáló ágensként és citromsavat pH-módosító ágensként egy oldószeres elektrosztatikus szálképzéssel előállított amorf szilárd diszperzióban.

Mivel a formulációt bukkális alkalmazásra szántuk az emberi nyálat modellező közegben kívántuk kioldani a készítményt. Ennek érdekében a közeg pH-ját és pufferkapacitását optimalizáltuk a fejlesztés során. A szimultán kioldódás-permeáció vizsgálat eredménye alátámasztotta, hogy nemcsak a kioldódás, hanem a lipofil membránon keresztüli fluxus is szignifikánsan javult az amorfizáció hatására. (3. ábra).



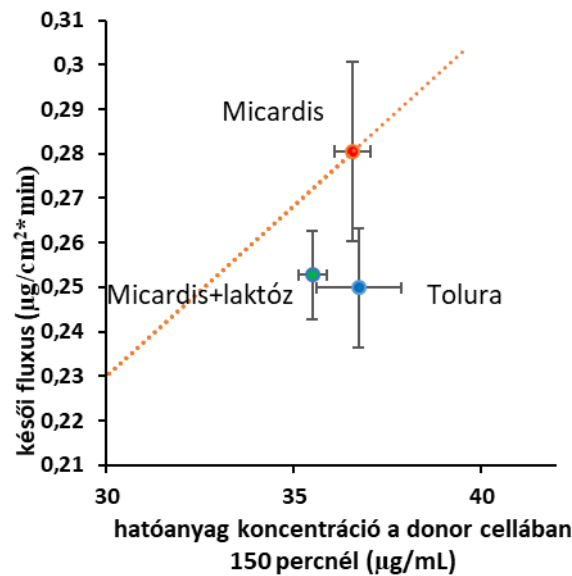
3. ábra: Az aripiprazol tartalmú bukkális készítmény kioldódás-permeáció profilja

3.4 Originális és generikus telmizartán taralmú formulációk *in vitro* kioldódás-permeáció vizsgálatai

A disszertáció ezen részében az originális (Micardis) és négy generikus telmizartán (TEL) tartalmú készítmény *in vitro* kioldódás-permeáció vizsgálatait végeztük el annak érdekében, hogy a különböző töltőanyagok hatását vizsgáljuk a vérnyomáscsökkentő hatóanyag kioldódására és lipofil membránon keresztüli fluxusára. Az *in vitro* vizsgálat elég érzékenynek bizonyult ahhoz, hogy a különböző segédanyagok okozta kis különbségeket is kimutassa az originális és generikus készítmények között. A töltőanyag cseréje az originális készítményekben alkalmazott szorbithoz képest mannitra 10%-kal csökkentette a fluxust. Míg a sóképző és a töltőanyag együttes kicserélése 20%-os fluxuscsökkenést okozott. Ezen *in vitro* eredmények a hatóság által publikált *in vivo* eredményeket jól tükrözték.

Egy új, grafikus adatelemzési módszer került kifejlesztésre, annak érdekében, hogy a segédanyagok hatását a kioldódási lépéstől külön csak a permeációs lépésre lehessen vizsgálni. A 4. ábra a késői fluxust a donor koncentráció függvényében mutatja a laktóz monohidrát tartalmú generikus készítmény (Tolura) és az originális készítmény szorbit tartalmú Micardis esetében. A pontvonal a Micardishoz tartozó pontot köti össze az origóval. A Tolura tablettához tartozó pont nem esett a pontvonalra, ami azt jelenti, hogy a Tolura tablettában lévő segédanyagok valamelyike hat a permeációs lépésre. Mivel a generikus és az originális készítmény töltőanyagában különbözik, ezért laktóz monohidrátot adtunk a Micardis tablettá mellé és így is elvégeztük a fluxus mérést. Ennek eredménye is látható a 4. ábrán. Megfigyelhető, hogy ez a pont sem esett a pontvonalra, azonban közel esett a Tolura készítmény adatpontjához.

Ezzel a módszerrel tehát sikerült beazonosítanunk a megváltozott membrántranszportért felelős segédanyagot.



4. ábra: Késői fluxus a donor koncentráció függvényében laktóz-monohidrát tartalmú generikus készítmény (Tolura) és az originális készítmény (Micardis) esetében (a pontvonal a Micardishoz tartozó pontot köti össze az origóval)

3.5 Bioekvivalencia és ételhatás előrejelzése fluxus és oldhatóság alapon

Egy fluxus és egy kinetikai oldhatóság alapú módszert fejlesztettünk ki három itrakonazol (ITRA) tartalmú piaci készítmény (SUBA-ITRA kapszula, Sporanox kapszula és oldat) bioekvivalenciájának és ételhatásának előrejelzésére. A kinetikai oldhatóság és a kioldódás-permeáció vizsgálatokat étkezés előtti és utáni állapotot modellező szimulált bélnedvben végeztük el. Majd az *in vitro* eredmények alapján a felszívódott hányadot prediktáltuk és ezen számított eredményeket hasonlítottuk össze a hatóságok által publikált *in vivo* eredményekkel. Az összehasonlításból kiderült, hogy mind a kinetikai oldhatóság mind pedig a fluxus alapú modell az *in vivo* eredményekkel összhangban enyhe negatív ételhatást jelzett előre a Sporanox oldat esetén, míg jelentős pozitív ételhatást a Sporanox kapszula esetén. A Sporanox oldat szignifikáns jobb biohasznosulását a kapszula formához képest szintén mindkét módszer képes volt előrejelezni.

4. TÉZISEK

1. Megállapítottam, hogy a lipofil membránon keresztüli transzport hajtóereje membrán limitált esetben nem egyszerűsíthető le a donor és az akceptor oldal közötti koncentráció különbségre gyógyszerkészítményekből történő felszívódás esetén (amennyiben a készítmény a hatóanyag oldhatóságát befolyásoló segédanyagot is tartalmaz), hanem a két oldal túltelítésbeli különbségével írható le (ahol a túltelítést a kioldódott hatóanyag koncentrációja és ugyanazon közegben mért egyensúlyi oldhatóságának hányadosával definiáljuk). Ezt az állítást Fick I. törvényéből matematikailag levezettem és elektrosztatikusan szájképzett meloxicam tartalmú készítmények segítségével kísérletileg is bizonyítottam. [i]

2. Lipofil membránon keresztüli transzport hajtóerejét membrán limitált esetben dimetilszulfoxid koszolvens jelenlétében vizsgálva megállapítottam, hogy a hatóanyag anionos formája és a koszolvens között fellépő kölcsönhatás miatt az anionos forma oldhatóságát a koszolvens szignifikánsan jobban növelte, mint a töltésmentes formáét. A kísérleti eredmények igazolták, hogy csak a semleges forma oldhatóságnövekedése okoz változást a hajtóerőben, az anionos formáé nem. Így a neutrális formával felírt túltelítésbeli különbség tekinthető ez esetben a membrántranszport hajtóerejének. [i]

3. Megállapítottam, hogy a méretkizárásos regenerált cellulóz alapú membránon keresztüli transzport hajtóereje gyógyszerkészítményekből történő permeáció esetén a két oldal túltelítésbeli különbségével írható le, amennyiben a készítmény a hatóanyag oldhatóságát befolyásoló, azonban a membránon méreténél fogva átjutni nem képes segédanyagot tartalmaz. Ezt az állítást Fick I. törvényéből matematikailag levezettem és elektrosztatikusan szájképzett karvedilol tartalmú készítmények segítségével kísérletileg is bizonyítottam. [ii]

4. Új, ciklodextrin alapú elektrosztatikusan szájképzett formulációt fejlesztettem egy rossz vízoldhatóságú antipszichotikum, az aripiprazol kioldódásának javítása érdekében. Ez a formuláció az első szulfobutiléter-béta-ciklodextrint tartalmazó elektrosztatikus szájképzéssel előállított formulációja a hatóanyagnak. Sikeresen állítottam elő gyöngymentes polimerszálakat mindössze 0,75 m/V%-os polietilén-oxid ($M_w=2 \times 10^6$ g/mol) koncentráció mellett. Az elektrosztatikusan szájképzett formulációban a hatóanyag amorf formában volt megtalálható, kristályosság nyomain pedig három hónap után sem voltak kimutathatóak. [iii]

5. A szájüregre jellemző pH-jú és pufferkapacitású emberi nyálát modellező kioldóközeget fejlesztettem. Aripiprazole tartalmú elektrosztatikusan szájképzett készítmény kis térfogatú kioldódásvizsgálatai során megállapítottam, hogy ilyen kis koncentrációban a polietilén-oxid retardizáló hatása nem érvényesül, így a terápiás célnak megfelelő, szájban pillanatszerűen

oldódó készítményt kaptam. A szimultán kioldódás- és permeáció-vizsgálatok eredményei alátámasztották, hogy nemcsak az aripirazole hatóanyag kioldódását, de annak mesterséges membránon keresztüli fluxusát is sikerült szignifikánsan javítani a tiszta hatóanyagéhoz képest. [iii]

6. Sikeresen alkalmaztam nagytérfogatú (900 mL) szimultán kioldódás- és permeáció-vizsgálatokat originális és generikus telmizartán tartalmú gyógyszerkészítmények összehasonlítására. A laboratóriumi módszer *in vivo* előrejelzőképességét a mért fluxus értékek jó korrelációja mutatta az *in vivo* bioekvivalencia vizsgálati eredményekkel. Új, grafikus adatértékelési módszert fejlesztettem, melynek segítségével a segédanyagok hatása a kioldódástól függetlenül vizsgálható csak a permeációs lépésre. [iv]

7. Elsőként használtam kinetikai oldhatóság értékeket bioekvivalencia vizsgálatok eredményének előrejelzésére egy prediktív modell segítségével. A modell bemeneti paramétereként az itakonazol hatóanyag formulációs segédanyagok mellett, bioreleváns közegben meghatározott kinetikai oldhatóságát használtam az *in vivo* felszívódott hatóanyaghányadok viszonyának becslésére mind étkezés előtti, mind pedig étkezés utáni állapotban itakonazol tartalmú törzskönyvezett készítmények esetén. [v]

8. Sikeresen alkalmaztam mind a kinetikai oldhatóság, mind pedig a fluxus alapú prediktív modellt itakonazol, rossz vízoldhatóságú gombaellenes hatóanyag tartalmú piaci készítmények ételhatásának és bioekvivalenciájának előrejelzésében. Mindkét módszer alkalmasnak bizonyult a Sporanox oldatnál tapasztalt kismértékű negatív és a Sporanox kapszulánál fellépő jelentős pozitív ételhatás előrejelzésére. Elsőként hasonlítottam össze fluxus és kinetikai oldhatóság alapú prediktív modelleket bioekvivalencia vizsgálatok eredményének előrejelzésére. Amíg amorf szilárd diszperziók összehasonlítása esetén a két modell hasonló eredményeket hozott, addig komplexebb közeg esetén, mely micellákat és ciklodextrint is tartalmazott, a fluxus alapú modell jobb *in vivo* becslést adott, mint a kinetikai oldhatóság alapú modell. [v]

5. EREDMÉNYEK ALKALMAZÁSA

A szimultán kioldódás-permeáció vizsgálatok egyre nagyobb teret nyernek a formuláció-fejlesztésben a hagyományos kioldódás vizsgálatokkal szembeni egyértelmű előnyüknek köszönhetően. A disszertáció bemutatta, hogy ugyan a lipofil és méretkizárásos membránokon keresztüli transzport mechanizmusa eltérő, mégis a transzport hajtóereje mindkét esetben a túltelítésbeli különbség (amennyiben a segédanyag nem fér át a méretkizárásos membránon és a lipofil membrán esetén a transzport membrán limitált). Ez a megállapítás segítheti az újrahaználható méretkizárásos membránok lipofilmembrán-helyettesítőként való alkalmazását.

A disszertáció második fele a szimultán kioldódás-permeáció alapján történő bioekvivalencia és ételhatás előrejelzését mutatta be. Az itt leírt mérési és adatelemzési módszereket már gyógyszeripari vállalatoknál is elkezdték alkalmazni (főleg az USA-ban és Kínában).

6. KÖZLEMÉNYEK

Az értekezéshez kapcsolódó publikációk

- i. **Borbás, E.**; Sinkó, B.; Tsinman, O.; Tsinman, K.; Kiserdei, E.; Démuth, B.; Balogh, A.; Bodák, B.; Domokos, A.; Dargó, G. Balogh, G.T.; Nagy, Z.K.; **2016**. Investigation and mathematical description of the real driving force of passive transport of drug molecules from supersaturated solutions. *Molecular Pharmaceutics*, 13(11), pp.3816-3826. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00613, IF: 4,440; FI: 30
- ii. **Borbás, E.**; Tózsér, P.; Tsinman, O.; Tsinman, K.; Takacs-Novak, K.; Völgyi, G.; Sinkó, B.; Nagy, Z.K.; **2018**, Effect of formulation additives on drug transport through size-exclusion membranes *Molecular Pharmaceutics* 15(8), pp.3308-3317. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00343 IF:4,396; FI:2
- iii. **Borbás, E.**; Balogh, A.; Bocz, K.; Müller, J.; Kiserdei, É.; Vigh, T.; Sinkó, B.; Marosi, A.; Halász, A.; Dohányos, Z. and Szente, L.; Balogh, G.T.; Nagy, Z.K.; **2015**. *In vitro* dissolution–permeation evaluation of an electrospun cyclodextrin-based formulation of aripiprazole using μ Flux™. *International Journal of Pharmaceutics*, 491(1), pp.180-189. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.06.019 IF: 3,994; FI:28
- iv. **Borbás E**, Nagy, Z.K.; Nagy B, Balogh A, Farkas B, Tsinman O, Tsinman K, Sinkó B, **2018** The effect of formulation additives on *in vitro* dissolution-absorption profile and *in vivo* bioavailability of telmisartan from brand and generic formulations, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*; 114, pp. 310-317. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.12.029 IF: 3,466; FI:9
- v. **Borbás, E.**; Kádár, S.; Tsinman, K.; Tsinman, O.; Csicsák, D.; Takács-Novák, K.; Völgyi, G.; Sinkó, B.; Pataki, H. **2019**. Prediction of Bioequivalence and Food Effect Using Flux-and Solubility-Based Methods. *Molecular Pharmaceutics*, 16(10), pp.4121-4130. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.9b00406 IF: 4,321

Az értekezéshez kapcsolódó egyéb közlemények:

- vi. Démuth, B.; Farkas, A.; Pataki, H.; Balogh, A.; Szabó, B.; Borbás, E.; Sóti, P.L.; Vigh, T.; Kiserdei, É.; Farkas, B. and Mensch, J.; **2016**. Detailed stability investigation of amorphous solid dispersions prepared by single-needle and high speed electrospinning. *International Journal of Pharmaceutics*, 498(1), pp.234-244. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.12.029 IF: 3,649; FI:26
- vii. Balogh, A.; Farkas, B.; Verreck, G.; Mensch, J.; Borbás, E.; Nagy, B.; Marosi, G. and Nagy, Z.K.; **2016**. AC and DC electrospinning of hydroxypropylmethylcellulose with polyethylene oxides as secondary polymer for improved drug dissolution. *International Journal of Pharmaceutics*, 505(1), pp.159-166. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.03.024 IF: 3,649; FI:17
- viii. Vigh, T.; Démuth, B.; Balogh, A.; Galata, D.L.; Van Assche, I.; Mackie, C.; Vialpando, M.; Van Hove, B.; Psathas, P.; Borbás, E. and Pataki, H.; **2017**. Oral bioavailability enhancement of flubendazole by developing nanofibrous solid dosage forms. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 43(7), pp.1126-1133. DOI: 10.1080/03639045.2017.1298121; IF: 1,883; FI:10
- ix. Balogh, A.; Farkas, B.; Domokos, A.; Farkas, A.; Démuth, B.; Borbás, E.; Nagy, B.; Marosi, G.; Nagy, Z.K.; **2017**, Controlled-release solid dispersions of Eudragit® FS 100 and poorly soluble spironolactone prepared by electrospinning and melt extrusion, *European Polymer Journal* 95 pp. 406-417. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2017.08.032; IF: 3,741; FI:15
- x. Farkas, B.; Balogh, A.; Farkas, A.; Domokos, A.; Borbás, E.; Marosi, G.; Nagy, Z.K.; Medicated straws based on electrospun solid dispersions, **2018**, *Periodica Polytechnica-Chemical Engineering* 1 pp. 1-7. DOI: 10.3311/PPch.11931 IF: 0,877; FI:1
- xi. Fülöp, G.; Balogh, A.; Farkas, B.; Farkas, A.; Szabó, B.; Démuth, B.; Borbás, E.; Nagy, Z.K.; Marosi, G.; **2018**, Homogenization of Amorphous Solid Dispersions Prepared by Electrospinning in Low-Dose Tablet Formulation. *Pharmaceutics* 10(3), DOI: 10.3390/pharmaceutics10030114 IF: 3,746; FI:4
- xii. Ilyés, K.; Kovács, N. K.; Balogh, A.; Borbás, E.; Farkas, B.; Casian, T.; Nagy, Z.K.; **2019**. The applicability of pharmaceutical polymeric blends for the fused deposition modelling (FDM) 3D technique: Material considerations–printability–process modulation, with consecutive effects on *in vitro* release, stability and degradation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.06.024; IF: 3,466; FI:6
- xiii. Takács-Novák, K.;Tempfli, D.; Csicsák, D.; Völgyi, G.; Borbás, E.; Nagy, Z.K.; Sinkó, B. **2019**. Solubility analysis of venlafaxine hydrochloride polymorphs by shake-flask method and real time monitoring. *Acta Pharmaceutica Hungarica* 89(2):88-96 DOI: 10.33892/aph.2019.89.88-96
- xiv. Farkas, B.; Balogh, A.; Cselkó, R.; Molnár, K.; Farkas, A.; Borbás, E.; Marosi, G. and Nagy, Z.K.; **2019**. Corona alternating current electrospinning: A combined approach for increasing the productivity of electrospinning. *International Journal of Pharmaceutics*, 561, pp.219-227. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.03.005 IF: 4,845; FI:6

- xv. Ilyés, K.; Balogh, A.; Casian, T.; Igricz, T.; Borbás, E.; Démuth, B.; Vass, P.; Menyhárt, L.; Kovács, NK.; Marosi, G. and Tomuța, I.; **2019**. 3D floating tablets: Appropriate 3D design from the perspective of different *in vitro* dissolution testing methodologies. *International Journal of Pharmaceutics*, 567, p.118433. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.06.024 IF: 4,845; FI:1
- xvi. Casian, T.; Borbás, E.; Ilyés, K.; Démuth, B.; Farkas, A.; Rapi, Z.; Bogdan, C.; Iurian, S.; Toma, V.; Știufiuc, R. and Farkas, B.; **2019**. Electrospun amorphous solid dispersions of meloxicam: Influence of polymer type and downstream processing to orodispersible dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics*, 569, p.118593. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118593 IF: 4,845; FI:5
- xvii. Tempfli, D.; Borbás, E.; Pataki, H.; Csicsák, D.; Sinkó, B. and Takács-Novák, K.; **2020**. Revisit of solubility of oxytetracycline polymorphs. An old story in the light of new results. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, p.105328. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105328 IF: 3,616; FI:1

Egyéb közlemények:

- xviii. Nagy, B.; Farkas, A.; Gyürkés, M.; Komaromy-Hiller, S.; Démuth, B.; Szabó, B.; Nusser, D.; Borbás, E.; Marosi, G.; Nagy, Z.K.; **2017**, In-line Raman spectroscopic monitoring and feedback control of a continuous twin-screw pharmaceutical powder blending and tableting process, *International Journal of Pharmaceutics* 530(1-2) pp. 21-29. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.07.041 IF: 3,862; FI:30
- xix. Nagy, B.; Farkas, A.; Borbás, E.; Vass, P.; Nagy, Z.K.; Marosi, G.; **2019**. Raman Spectroscopy for Process Analytical Technologies of Pharmaceutical Secondary Manufacturing. *AAPS PharmSciTech*, 20(1), 1, DOI: 10.1208/s12249-018-1201-2 IF: 2,666; FI:8
- xx. Nagy, B.; Petra, D.; Galata, D.L.; Démuth, B.; Borbás, E.; Marosi, G.; Nagy, Z.K. and Farkas, A.; **2019**. Application of artificial neural networks for Process Analytical Technology-based dissolution testing. *International Journal of Pharmaceutics*, 567, p.118464. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118464; IF: 4,845; FI:4
- xxi. Casian, T.; Farkas, A.; Ilyés, K.; Démuth, B.; Borbás, E.; Madarász, L.; Rapi, Z.; Farkas, B.; Balogh, A.; Domokos, A. and Marosi, G.; **2019**. Data fusion strategies for performance improvement of a Process Analytical Technology platform consisting of four instruments: An electrospinning case study. *International Journal of Pharmaceutics*, 567, p.118473. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118473 IF: 4,845; FI:2
- xxii. Tacsí, K.; Gyürkés, M.; Csontos, I.; Farkas, A.; Borbás, E.; Nagy, Z.K.; Marosi, G. and Pataki, H.; **2019**. Polymorphic Concentration Control for Crystallization Using Raman and Attenuated Total Reflectance Ultraviolet Visible Spectroscopy. *Crystal Growth & Design*, 20(1), pp.73-86. DOI: 10.1021/acs.cgd.9b00539 IF: 4,089

Válogatott prezentációk:

- xxiii. Borbás, E.; Nagy, Z.K.; Marosi, G.; *Dissolution enhancement of poorly water soluble drugs using Sulfobutyl-ether- beta-cyclodextrin as a solubilizing agent in electrospun*

nanofibers, International Conference on Bio-friendly Polymers and Polymer Additives, 2014.04.20.

- xxiv.** Borbás, E.; Nagy, Z.K.; Marosi, G.; Sinkó, B.; *Formulation of antipsychotic drugs and the development of their in vitro analytical measurements*, 12th International Conference “Students for Students”, Kolozsvár, 2015.04.23.
- xxv.** Borbás, E.; Sinkó, B.; Nagy, Z.K.; Marosi, G.; *In vitro dissolution-absorption evaluation of electrospun nanofibers using μ FluxTM*, Global Pharma Summit 2015, Philadelphia, 2015.08.11.
- xxvi. Borbás, E.; Sinkó, B.; Nagy, Z.K.; Marosi, G.; *Effect of polymer additives on membrane transport of active pharmaceutical ingredients*, International Society of Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials The 3rd Annual Conference & Expo 2016, New Jersey, 2016.08.12
- xxvii.** Borbás, E.; Sinkó, B.; Csicsák, D.; Völgyi, G.; Takács-Novák, K.; Nagy, Z.K.; *A segédanyagok és az étkezés hatása Itraconazole tartalmú formulációk kioldódás és felszívódás profiljára*, MKE Kristályosítási és Gyógyszerformulálási Szakosztály 12. Kerekasztal Konferenciája, Balatonszemes, 2019.04.30.