

Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Gyógyszertechnológia Ph.D. program
Programvezető: Prof. Dr. Révész Piroska D.Sc.

Gyógyszertechnológiai Intézet
Témavezető: **Dr. Aigner Zoltán Ph.D.**

Dr. Szabados-Nacsa Ágnes

**Loratadine oldékonyságának és biohasznosíthatóságának növelése
gyógyszertechnológiai módszerekkel**

Szigorlati Bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Erős István, SZTE Gyógyszertechnológiai Intézet

Tagok: Dr. Blaszó Gábor Ph.D., SZTE Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet

Dr. Hunyadvári Éva, Phoenix Zrt.

Bírálati Bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Hohmann Judit, SZTE Farmakognóziás Intézet

Opponensek: Dr. Stampf György Ph.D., SE Gyógyszerészeti Intézet

Dr. Vecsernyés Miklós Ph.D., DEOEC Gyógyszertechnológiai Intézet

Tagok: Dr. Dévay Attila Ph.D., PTE Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet

Dr. Gáspár Róbert Ph.D., SZTE Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet

Szeged

2011

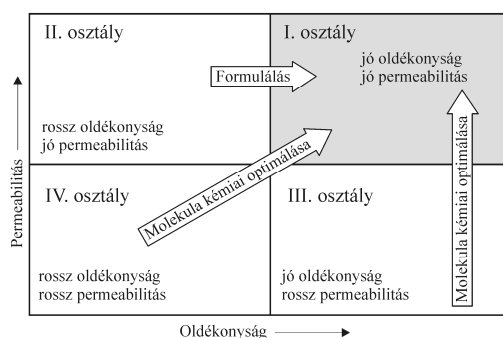
BEVEZETÉS

A leggyakoribb gyógyszerbeviteli út a szájon át történő adagolás. Az új vegyületek 40%-a, de más irodalmi források alapján 90%-a vízben rosszul oldódik. Ez azzal párosul, hogy a felszívódásuk egyenetlen lesz és nem teljes. Ezért az ilyen hatóanyagokból megfelelő biohasznosulású készítmény formulálása gyakran kihívás elé állítja a gyógyszer-technológusokat. Az optimális készítmény fejlesztéséhez előnyös lenne még, ha a farmakonok farmakokinetikai tulajdonságait még a klinikai fázisok előtt meg lehetne jósolni.

A hatóanyagoknak *per os* adagolás esetén az alábbi tulajdonságokkal kell rendelkezniük: legyenek stabilak a gyomor- és bélnedvekben, megfelelő mértékben legyenek vízzoldékonyak, hogy fel tudjanak oldódni a gasztrointesztinális traktus (GI) nedveiben, de zsíroldhatónak is kell lenniük, hogy át tudjanak haladni a bélepitheliumon.

A hatóanyagok terápiás hatásukat csak akkor képesek kifejteni, ha beadás után a gyógyszerkészítményből szabaddá válva és oldott állapotba kerülve felszívódnak. A felszívódás mértékét és sebességét két fő tényező befolyásolja: a hatóanyag oldódási sebessége és a biológiai membránokon való áthaladásának sebessége. E két tulajdonságon alapul a BCS osztályozási rendszer. Munkám során egy második generációs antihisztamin, a loratadine (LOR) oldékonyságának és biohasznosíthatóságának növelését vizsgáltam ciklodextrinek (CD) és polividonok (PVP) alkalmazásával. A loratadine a BCS besorolása szerint a II. osztályba tartozik, ami azt jelenti, hogy kicsi az oldékonysága és nagy a permeabilitása. A hatóanyag oldékonysága erősen pH-függő, és alkalmazásakor célszerű az oldékonyság függetlenítése a kémhatástól.

A BCS II. osztályba tartozó farmakonok esetén hiába jó viszonylag a membrán-permeabilitás, mivel a felszívódás sebességmeghatározó lépése leggyakrabban a farmakon oldódása a GI nedveiben, azonban megfelelő formulálással ezen lehet javítani, ezáltal növelhető az adott hatóanyag biológiai hasznosíthatósága (1. ábra).



1. ábra: A különböző BCS osztályba tartozó farmakonok módosítási lehetőségei a jobb BH érdekében

CÉLKITŰZÉSEK

Munkám során célul tűztem ki:

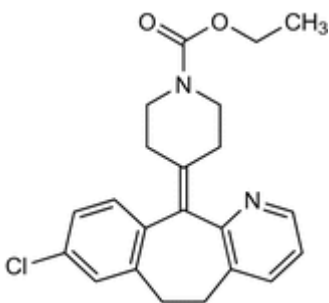
- különböző CD-származékok oldékonyságnövelő hatásának a vizsgálatát;
- ezek alapján a kiválasztott CD-származékkal termékek előállítását különböző készítési módszerekkel;
- a termékek oldódási sebességének meghatározását, ezek alapján összefüggések keresését (mely készítési mód illetve összetétel a legjobb);
- a termékek oldékonyságának pH-függésének vizsgálatát
- a termékekben termoanalitikai (DSC, TG), FT-IR (Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópia), tömegspektrometriás (ESI-MS) és diffúziós $^1\text{H-NMR}$ (DOSY) vizsgálatok segítségével a ható- és a segédanyag között kialakult interakció tanulmányozását;
- a termékek *in vitro* permeabilitás vizsgálatát a felszívódás előrejelzésére;
- a termékek felszívódását *in vivo* állatkísérletekben;
- az eredmények értékelését.

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Hatóanyag: Loratadine (LOR)

Előállító: TEVA Magyarország Zrt.

Szerkezeti képlet: 2. ábra



2. ábra: Loratadine szerkezeti képlete

Összegképlet: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$

M_w : 382,89

Olvadási tartomány: 132 – 135 °C

Védett nevek: Clarinase®, Claritine®, Claritine akut®, Erolin®, Flonidan®, Lorano®, Loratadin Hexal®, Loratadin-ratiopharm®, Roletra®

LOR egy triciklikus, piperidin-származék. Az anihisztaminok II. generációjába tartozik, így nincsenek szedatív mellékhatásai, az allergia tüneti kezelésére alkalmazzák.

A BCS II osztályba tartozik. Kémiaiilag gyenge bázis és mint ilyen, oldékonysága a pH csökkenésével növekszik. Alacsonyabb pH értékeken a molekulában lévő N protonálódása által vízoldhatóbbá válik. Azonban a módosított Hendersson–Hasselbach összefüggés szerint ~ pH 7 és efölötti tartományban teljesen nemionizált (felszívódásra alkalmas) formában van jelen, így a vékonybélből fog felszívódni, ahol viszont rosszul oldódik. Éppen ezért a megfelelő hatás eléréséhez szükség van az oldékonyságának növelésére.

Segédanyagok:

- α -CD, β -CD, γ -CD, random metil- β -CD (RAMEB), 2-hidroxipropil- β -CD (HPBCD), metil- β -CD, hidroxibutil- β -CD és heptakis-(2,6-di-O-metil)- β -ciklodextrin (DIMEB); Cyclolab Ltd. (Budapest)
- β -CD-szulfobutil-éter (Captisol); CyDex Pharmaceuticals Inc. (Lenexa, USA)
- 48/80 vegyület (N-methyl-4-methoxy-phenethylamine); Sigma-Aldrich Logistic GmbH (Németország)
- Egyéb anyagok, mint pl. metanol, etanol analitikai tisztaságúak (Spektrum 3D Kft., Debrecen)

Módszerek

Előkísérleteink során több ciklodextrin-származéknak (CD) vizsgáltuk a LOR-ra gyakorolt oldékonyságnövelő hatását, melyek közül a dimetil- β -ciklodextrin (DIMEB) növelte legnagyobb mértékben a hatóanyag oldékonyságát, mintegy ~300-szorosára.

Fázis-oldékonyság vizsgálatok

A fázis oldékonysági görbéket a Higuchi-Connors módszer alapján vettük fel. Különböző koncentrációjú DIMEB-oldatokat készítettünk 7,5-es pH-n, majd feleslegben adtuk hozzá a hatóanyagot. A szuszpenziókat szobahőmérsékleten, 72 óráig rázattuk, majd 0,45 μ m-es membránszűrőn szűrtük. Hígítást követően spektrofotometriásan határoztuk meg a hatóanyag koncentrációját.

Termékkészítés

A CD-es termékeket különböző molekulaarányban (hatóanyag:CD = 1:1; 1:2; 1:3), a PVP-s szilárd diszperziókat pedig 1:1; 1:2; 1:4 és 1:6 tömegarányban készítettem a következők szerint.

Fizikai keverék (PM): LOR-t mozsárban a szükséges mennyiségű DIMEB-bel homogenizáltam. **Gyárt termékek (KP):** a fizikai keverékeket azonos mennyiségű 50%-os etanollal szuszpendáltam, majd az oldószert szobahőmérsékleten elpárologtattam, majd a száraz terméket porítottam. **Mikrohullámú termékek (MW):** a gyárt termékektől az oldószert elpárologtatás módjában különbözik. Az oldószert eltávolítását mikrohullám (150 W, 90 s, 60 °C) és vákuum szárítás segítségével végeztük. **Porlasztva szárított termékek (SD):** a fizikai keverékeket a szükséges mennyiségű 50% etanolban oldottam, majd az oldószert egy Büchi Mini Spray Dryer B-191 típusú porlasztva szárító segítségével távolítottam el (belépő levegő hőmérséklet: 105 °C, levegőáram: 800 L/h, fúvóka átmérő: 0.5 mm). Minden mintát 100 µm-es szitán átszitáltuk, majd szobahőmérsékleten tároltuk.

A PVP K-25-tartalmú **szilárd diszperziók (SE)** oldószert elpárologtatásos technikával készültek. LOR és PVP K-25 metanolban történő feloldását követően az oldatot 6 órán keresztül vákuum szárítottam. A termékeket mozsárban porítottuk, majd 100 µm-es szitán átszitáltuk.

In vitro kioldódás vizsgálatok

A termékek oldódási sebességének meghatározása során 200 mg LOR tartalmú terméket vizsgáltam 100 mL kioldó közegben (mesterséges gyomor- ill. bélnedv) 100 rpm fordulaton. A vizsgálatot 120 percig végeztem, az alábbi mintavételi időpontokkal: 5, 10, 15, 30, 60, 90 és 120 min (5 ml mintatérfogat). Szűrést és hígítást követően a LOR koncentrációjának meghatározása spektrofotometriásan történt.

Oldékonyság pH-függésének vizsgálata

1,2 és 7,5 közti pH-tartományban vizsgáltuk a LOR napi dózisének (10 mg) oldódását 900 mL 37 °C-os pufferben 100 rpm-en. Két óra múlva a mintákat szűrtük és spektrofotometriásan meghatároztuk a LOR koncentrációját.

Kompleképzés műszeres vizsgálata

Termoanalitikai (DSC és TG), Fourier-transzformációs infravörös (FT-IR), tömegspektrometriai (ESI-MS) és diffúziós ¹H-NMR (DOSY) méréseket végeztünk a termékek jellemzésére, a komplex kialakulásának igazolására, valamint a keletkezett komplexek sztöchiometriájának meghatározására.

***In vitro* membrán permeabilitás vizsgálat (PAMPA)**

A PAMPA technika során egy 96-lyukú plate-en használtunk. A donor oldalról az akceptor oldalra történik passzív diffúzió egy PVDF membránon keresztül, melyet lipid-tartalmú szerves oldószerrel (lecitin dodekános oldata) előkezeltünk. A plate-et 16 órán át 25±1 °C-on inkubáltuk, majd mind a donor, mind az akceptor oldalon meghatároztuk a hatóanyag koncentrációját HPLC-s módszerrel. Mind a donor (V_D=150 μL), mind az akceptor (V_A=300 μL) oldalon pH 7.4-es puffert alkalmaztunk. A permeabilitás sebessége (P_e) az alábbi képlettel számítható ki:

$$\log P_e = \log \left\{ C \cdot -\ln \left(1 - \frac{[drug]_{acceptor}}{[drug]_{equilibrium}} \right) \right\}$$

$$C = \left(\frac{V_D \cdot V_A}{(V_D + V_A) \cdot Area \cdot time} \right)$$

[drug]_{acceptor}: HA koncentrációja az akceptor oldalon

[drug]_{equilibrium}: HA egyensúlyi koncentrációja

Area: PVDF membrán felülete

Time: inkubálási idő

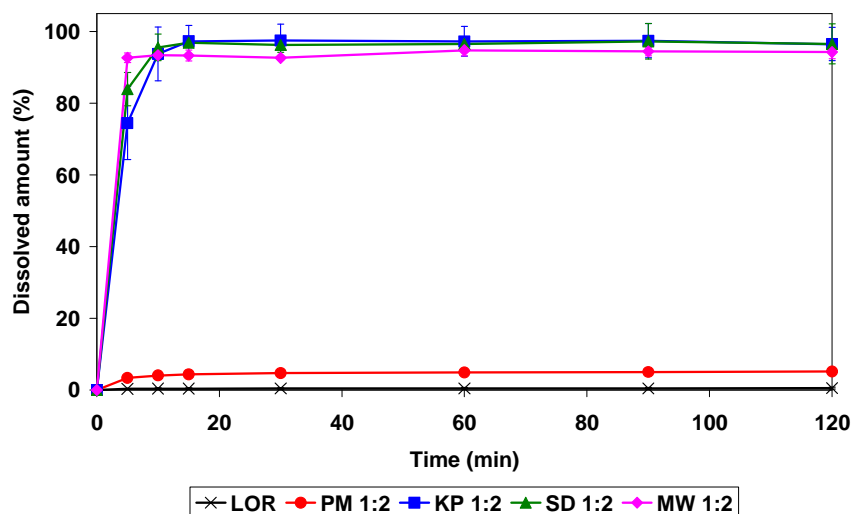
***In vivo* állatkísérletek**

Hím 150 ± 5 g-os Wistar patkányokon vizsgáltuk a következő anyagokat: LOR, DIMEB, KP 1:1 és KP 1:2 (LOR:DIMEB). A vizsgálati anyagokat 0,25% metilcellulózban szuszpendálva adtuk be 10 mg/kg dózisban. Ezt követően 1 órával történt meg a hisztamin-liberátor (48/80 jelű vegyület; 10 μg/0,1 mL) beadása a jobb hátsó lábba a gyulladásszerű reakció kiváltására. Újabb 30 perc elteltével a gyulladásszerű reakció intenzitását (ödéma) mértük pletizmométer segítségével, majd vért vettünk az állatoktól HPLC-s plazmakoncentráció meghatározás céljából. A kapott eredményeket Prism 4.0 statisztikai szoftver segítségével, ANOVA módszerrel értékeltük.

EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉS

A fázis-oldékonyság vizsgálatok alapján a görbe típusa A_L , ami azt jelenti, hogy növekvő CD-mennyiséggel egyenes arányban nő a LOR oldékonysága.

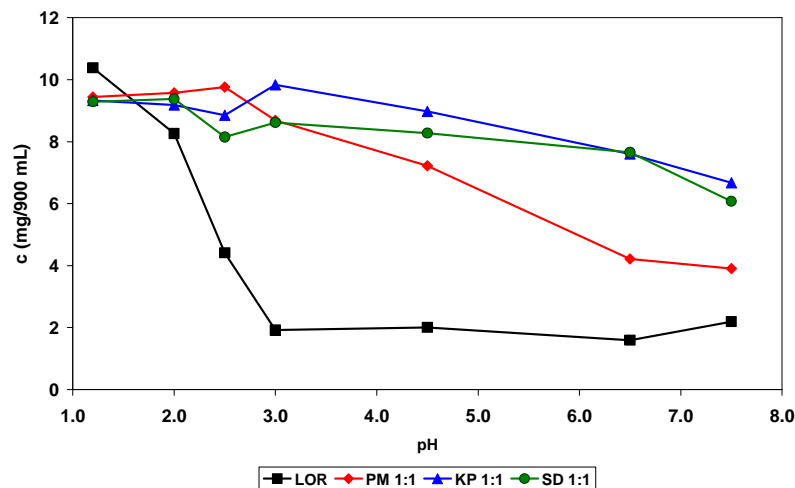
Tekintve, hogy a LOR savas körülmények között jól oldódik, az oldódási sebesség vizsgálatokat lúgosabb pH-n, mesterséges bélnedvben végeztük. Megállapítottuk, hogy az összes készített DIMEB-tartalmú termék növelte az oldódási sebességet, azonban ennek mértékét nagymértékben befolyásolta az összetétel (molekulaarány) illetve az előállítási mód. A legkisebb oldódási sebesség növekedést az 1:1 összetételű termékeknel tapasztaltuk, azon belül pedig az alábbi sorrend adódott: $PM < KP \sim MW < SD$. Az 1:2 (3. ábra) és 1:3 összetételek esetében a fizikai keverékek kivételével már az első 15 percen kioldódott a teljes vizsgált mennyiség, ezáltal ugyanolyan jó oldódást tudunk biztosítani a hatóanyagának a GI traktus teljes hosszában. Ennek következtében a felszívódás sebességmeghatározó lépése már nem az oldódás lesz, hanem a permeabilitás, ami a LOR esetében jó, így nagyobb mértékű és egyenletesebb felszívódás várható ezekből a termékekből.



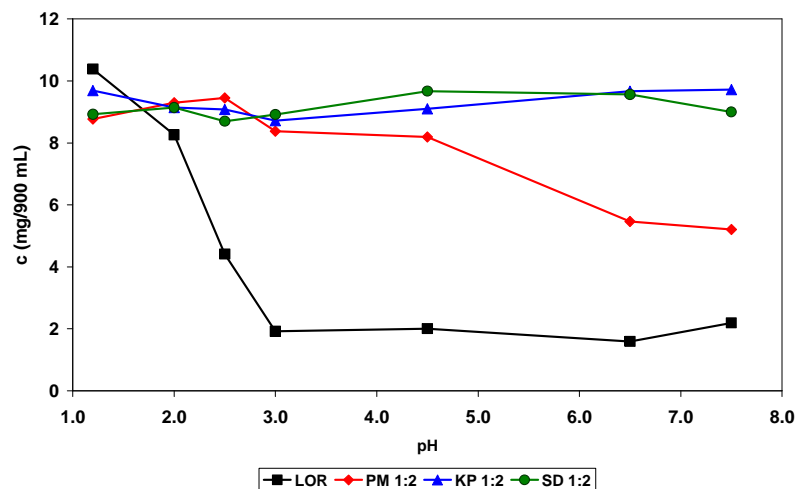
3. ábra: LOR és 1:2 összetételű termékek kioldódási görbéi mesterséges bélnedvben

A PVP-tartalmú szilárd diszperziók a LOR-ral hasonló, vagy annál rosszabb kioldódást mutatta. Az 1:4 és 1:6 összetételű termékeknel kezdetben van egy hirtelen oldódási sebesség növekedés, ami aztán gyorsan le is csökken. Ennek magyarázata lehet, hogy a kezdetben amorf hatóanyag gyorsabb az oldódása, majd visszakristályosodik, ezáltal az oldékonysága pedig lecsökken. Mialt a PVP-s termékeknel nem sikerült az oldódási sebességet pozitív irányban befolyásolni, a továbbiakban nem vizsgáltuk ezen termékeket.

Az oldékonyság pH-függésének vizsgálatakor a napi dózis (10 mg) oldódását vizsgáltuk 2 óra elteltével. Az alábbi ábrán jól látható, hogy a LOR önmagában alig oldódik a vékonybélre jellemző pH-tartományban, így a felszívódás várhatóan kismértékű. Az 1:1 arányú CD-es termékek csak az erősen savas tartományban voltak képesek a teljes hatóanyag mennyiség oldatban tartására, a magasabb pH értékeken azonban a bevitt dózis 40-60%-a oldódott föl (4. ábra). Ezzel szemben az 1:2 összetételek (5. ábra) – a fizikai keveréket leszámítva, ahol az oldódási sebesség is jóval alacsonyabb volt a többi készítési módhoz képest – a teljes vizsgált pH-tartományban oldatban volt a teljes hatóanyag mennyiség (ugyanaz a megállapítás igaz az 1:3 összetételekre is). Ezek alapján kimondható, hogy bizonyos összetételek esetében a LOR oldékonysága kémhatástól függetlenné vált, így várhatóan egyenletesebb és nagyobb mértékű felszívódás érhető el.



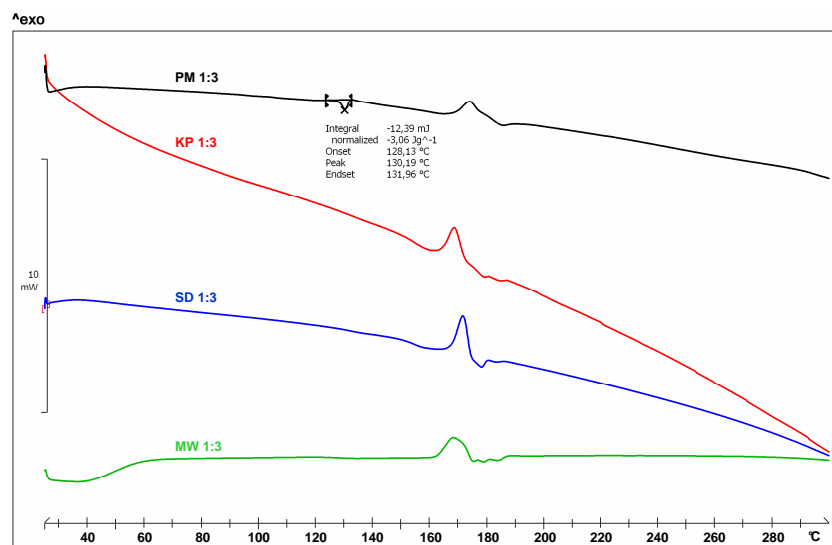
4. ábra: LOR és 1:1 arányú termékek oldékonyságának pH-függése



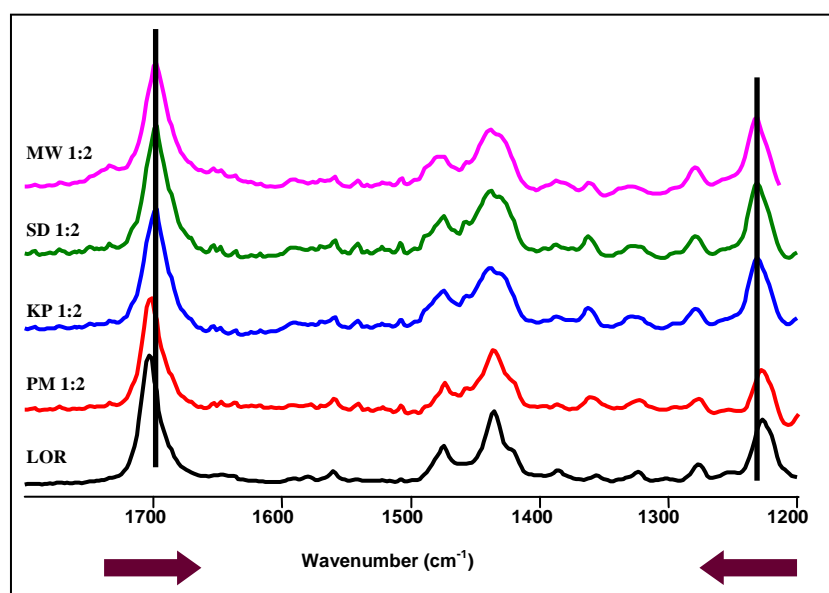
5. ábra: LOR és 1:2 arányú termékek oldékonyságának pH-függése

A termoanalitikai vizsgálatok alapján a fizikai keverékek nem eredményeztek teljes komplexálást, melyet az FT-IR vizsgálatok is igazoltak.

A KP, MW és SD termékeknél teljes komplexek alakultak ki, melyet a DSC görbéken a hatóanyag olvadáspontjára jellemző endoterm csúcs hiánya (6. ábra), valamint az FT-IR spektrumokon (7. ábra) a hatóanyag karbonil csoportjára jellemző rezgési sávok eltolódása igazol. Ezek alapján a karbonil csoport feltehetőleg a CD gyűrű külső felszínéhez kapcsolódik H-hídkötéseken keresztül, míg a molekula lipofil része a belső üregben helyezkedik el, azonban ezeket FT-IR-rel nem lehet detektálni, mivel a DIMEB elfedi ezeket a rezgési sávokat.

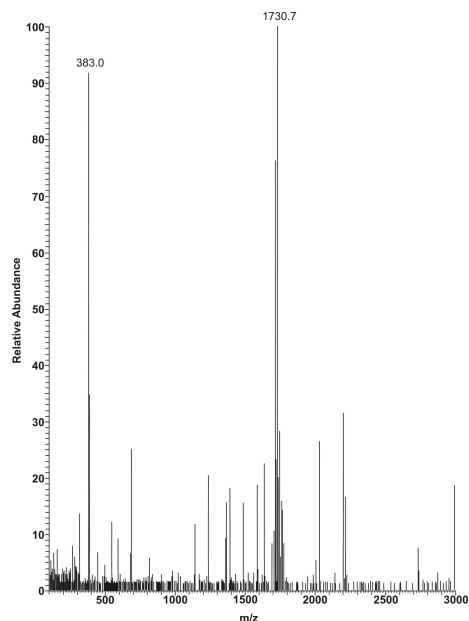
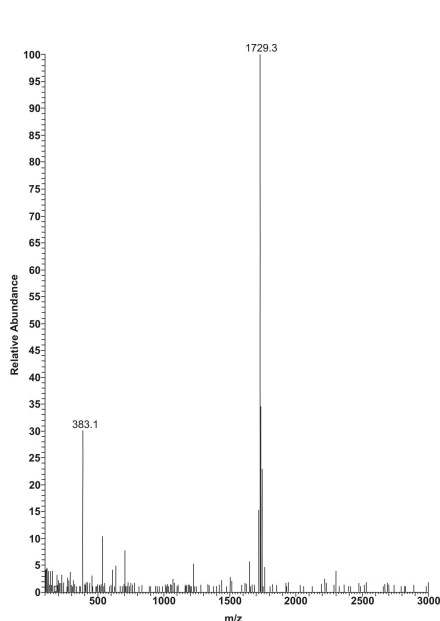


6. ábra: 1:2 összetételű termékek DSC felvételei



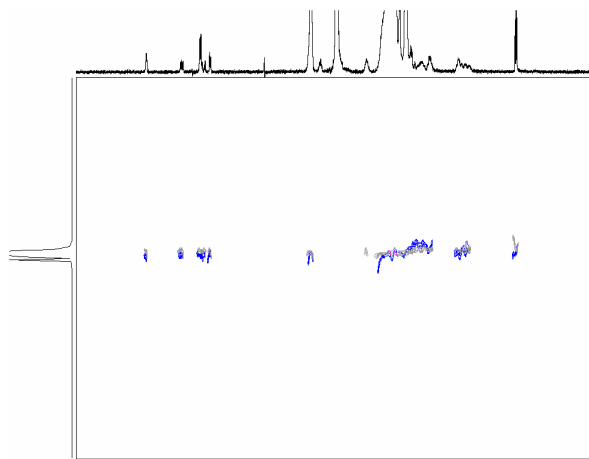
7. ábra: LOR és 1:2 összetételű termékek FT-IR különbségspektrumai

A komplex sztöchiometriájának meghatározására tömegspektrometria (ESI-MS) és diffúziós $^1\text{H-NMR}$ technikákat alkalmaztunk. Az ESI-MS spektrumokon (8. és 9. ábra) látható a tiszta hatóanyag és a DIMEB egyszeresen pozitív töltésű ionja [m/z 383, illetve 1331, mint $(\text{LOR})\text{H}^+$ és $(\text{DIMEB})\text{H}^+$]. Emellett a molekulaaránytól függetlenül minden esetben megjelenik egy új jel, ami a zárványkomplex egyszeres pozitív töltésű ionja, $(\text{DIMEB}+\text{LOR})\text{H}^+$ m/z 1730-nál, ami 1:1 arányú sztöchiometriára utal. A DOSY mérések (10. ábra) egyrészt igazolják a termoanalitikai és FT-IR vizsgálatok mellett a hatóanyag komplexált állapotban való létét, mert a hatóagnak komplexálatlan formában nagyobb diffúziós állandóval kellene rendelkeznie, mint a DIMEB. Komplexált formában azonban a DIMEB-bel azonos nagyságrendben, vele együtt diffundál. Tekintve, hogy az 1:1 és az 1:2 arányú komplexek azonos diffúziós állandót (D) mutatnak és a diffúziós sebesség összefügg a molekulatömeggel, megállapíthatjuk, hogy a LOR:DIMEB komplexek sztöchiometriája 1:1.



8. ábra: KP 1:1 termék ESI-MS felvétele

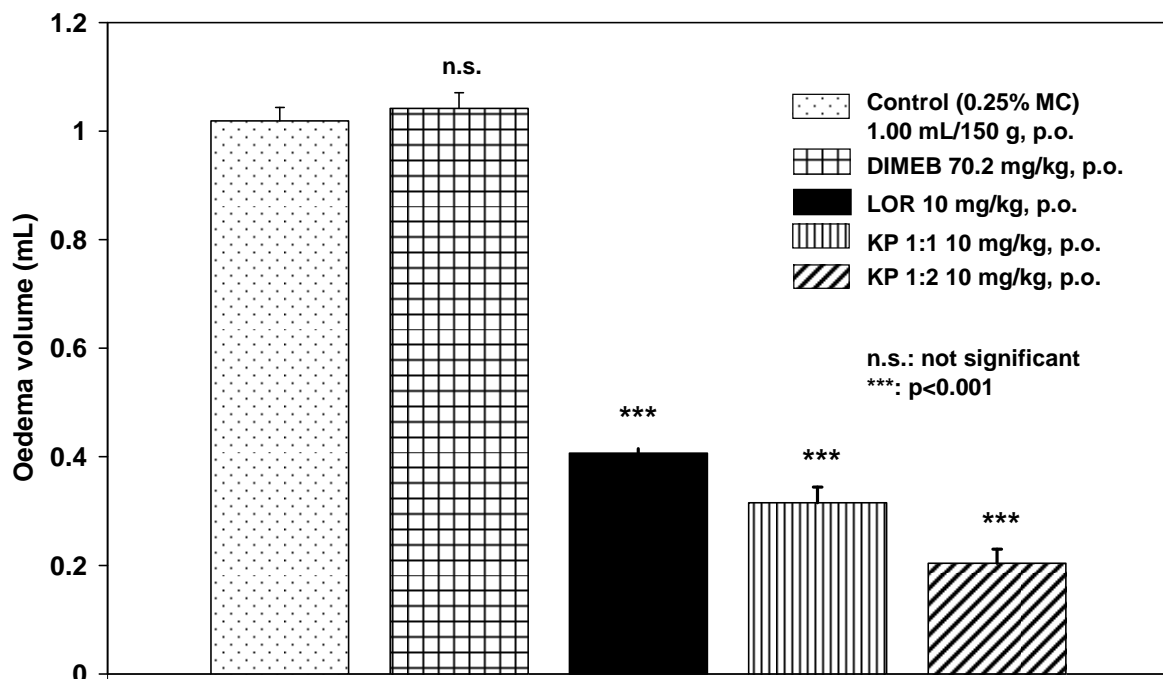
9. ábra: KP 1:2 termék ESI-MS felvétele



10. ábra: KP 1:1 (szürke) és KP 1:2 (kék) termékek DOSY spektrumai

A PAMPA modellben végzett permeabilitás vizsgálatok eredményei az alábbiakban összegezhetők: a DIMEB növekvő mennyiségével egyenesen arányos volt a LOR permeabilitásának csökkenése. Ennek feltételezett magyarázata, hogy a membránon keresztül kétirányú diffúzió történik és a komplex egyensúlyi folyamata az asszociáció irányába van eltolva, így a visszadiffundáló LOR újra komplexálódik.

Állatkísérletes vizsgálatok során a DIMEB-nek önmagában nem volt ödémára gyakorolt hatása, így a kapott értékek a komplexált hatóanyagoknak tulajdoníthatók. A LOR-hoz képest mind a KP 1:1, mind a KP 1:2 szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette a kiváltott ödémát (11. ábra). Ezen felül a KP 1:2 a KP 1:1-hez képest is szignifikáns hatást mutatott. Az eredmények alapján megállapítható, hogy sikerült ténylegesen megnövelnünk a LOR biohasznosulását. Az eredmények alátámasztják azt is, hogy a LOR felszívódásában a passzív diffúzió mellett (PAMPA-val csak a passzív diffúzió keresztül történő felszívódást tanulmányozhatjuk) aktív transzport folyamatok is szerepet játszanak. A DIMEB felületaktív hatása révén képes gátolni a P-glikoproteint, ami egyébként csökkenti a LOR felszívódását. A kísérleteink azt is bizonyítják, hogy a feleslegben lévő DIMEB (1:2) tovább növeli a felszívódást azáltal, hogy a P-glikoprotein által visszapumpált hatóanyagot képes újra komplexálni.



11. ábra: LOR, KP 1:1 és 1:2 ödémacsökkentő hatása patkányban

ÖSSZEFOGLALÁS

1. A 9 vizsgált CD származék közül a DIMEB növelte legjobban a hatóanyag oldékonyságát, mintegy 300-szorosára, ezért a munkám során ezt használtam.
2. Különböző molekulaarányokban (LOR:DIMEB=1:1,1:2 és 1:3) négyféle termékkészítési módszerrel (PM, KP, MW és SD) állítottam elő CD-es termékeket. Emellett négyféle tömegarányban szilárd diszperziókat készítettem (LOR:PVP K25 = 1:1, 1:2, 1:4, 1:6).
3. A legnagyobb mértékű oldódási sebességnövekedést a nagyobb DIMEB-tartalmú termékek eredményezték (1:2 és 1:3). A készítési módok közül csak a fizikai keverék illetve a PVP-s szilárd diszperzió nem mutatott szignifikánsan jobb oldódást.
4. A DIMEB alkalmazásával a LOR oldékonyságát kémhatástól függetlenné tettük bizonyos összetételű termékeknél (KP, MW, SD: 1:2 és 1:3), ezáltal jobb és egyenletesebb biohasznosulás várható.
5. A komplexálás mértékét (részleges vagy teljes) indirekt (DSC, FT-IR, DOSY) és direkt (ESI-MS) módszerekkel bizonyítottuk. A PM termékeknél részleges, míg a KP, MW és SD készítési eljárásokkal teljes komplexálás valósult meg. A komplexek sztöchiometriája az ESI-MS és DOSY eredmények alapján 1:1, ami egyébként a fázis-oldékonysági diagram alapján is valószínűsíthető.
6. A KP és MW termékek hasonló fizikai-kémiai tulajdonságokkal bírnak, a termoanalitikai és FT-IR eredmények bizonyítják, hogy a mikrohullám alkalmazása nem okozott fizikai vagy kémiai változást a LOR molekulájában, így ez a gyorsabb szárítási eljárás biztonságosan alkalmazható az előállítás során.
7. Az *in vitro* membrán modell (PAMPA) igazolta, hogy a LOR felszívódásában a passzív diffúzió mellett egyéb tényezők is fontos szerepet játszanak.
8. *In vivo* állatkísérletekben a KP 1:1 és 1:2 összetételű termékek szignifikáns mértékben csökkentették a kiváltott ödémát az önmagában adott LOR-hoz képest, vagyis növelték a biohasznosulását: gyorsabb oldódási sebesség, kémhatástól független oldódás és feltehetően a DIMEB P-gp-re gyakorolt gátló hatása. Továbbá igazoltuk, hogy szükség van a megfelelő farmakológiai hatás eléréséhez feleslegben alkalmazni a DIMEB-et (1:2), habár a komplex sztöchiometriája 1:1.
9. Az eredmények jól hasznosíthatók a korai gyógyszerkutatásban, mivel az új vegyületek többsége hidrofób, ezáltal vízben rosszul oldódik, ill. ionizációra képes csoportot is tartalmaz, így várhatóan az oldódása függ a pH-tól. Ezekben az esetekben előnyös lehet a DIMEB választása az oldékonyság növelésére, így a vegyület alkalmassá tehető toxikológiai és farmakológiai vizsgálatokhoz.

KÖZLEMÉNYEK

I. **Nacsa Á.**, Aigner Z. és Szabóné Révész P.:

Loratadine oldékonyságának és biohasznosíthatóságának növelése gyógyszer-technológiai módszerekkel.

Orvostudományi Értesítő, **79 (2)**, 257–260 (2006)

II. **Á. Nacsa**, R. Ambrus, O. Berkesi, P. Szabó–Révész and Z. Aigner:

Water-soluble loratadine inclusion complex: Analytical control of the preparation by microwave irradiation.

J. Pharm. Biomed. Anal., **48**, 1020–1023 (2008)

III. R. Ambrus, **Á. Nacsa**, P. Szabó–Révész, Z. Aigner and S. Cinta–Panzaru:

Polyvinylpyrrolidone as carrier to prepare solid dispersions – Pros and cons.

Rev. Chim., **60**, 539–543 (2009)

IV. **Á. Nacsa**, O. Berkesi, P. Szabó–Révész and Z. Aigner:

Achievement of pH-independence of poorly-soluble, ionizable loratadine by inclusion complex formation with dimethyl- β -cyclodextrin.

J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem., **64**, 249–254 (2009)

V. **Á. Szabados-Nacsa**, P. Sipos, T. Martinek, I. Mándity, G. Blazsó, Á. Balogh, P. Szabó-Révész and Z. Aigner:

Physico-chemical characterization and in vitro/in vivo evaluation of loratadine:dimethyl- β -cyclodextrin inclusion complexes

J. Pharm. Biomed. Anal., **55**, 294–300 (2011)

ELŐADÁSKIVONATOK

I. **Nacsa Á.:**

Loratadine oldékonyságának és biohasznosíthatóságának növelése gyógyszer-technológiai módszerekkel.

Tudományos Diákköri Konferencia, Szeged, 2006. április 5–7.

Abstract/Verbal

II. **Nacsa Á.**, Aigner Z. és Szabóné Révész P.:

Loratadine oldékonyságának és biohasznosíthatóságának növelése gyógyszer-technológiai módszerekkel.

Erdélyi Múzeum Egyesület, Orvos- és Gyógyszerésztudományi Szakosztály, XVI.

Tudományos Ülésszak, Csíkszereda, Románia, 2006. április 27–29.

Abstract/Verbal

III. **Nacsa Á.**, Aigner Z. és Szabóné Révész P.:

Loratadine oldékonyságának és biohasznosíthatóságának növelése gyógyszer-technológiai módszerekkel.

Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XIII., Budapest, 2006. május 25–27.

Poster/Abstract

IV. **Nacsa Á.:**

Loratadine oldékonyságának és biohasznosíthatóságának növelése gyógyszer-technológiai módszerekkel.

II. Szent-Györgyi Albert Konferencia, Budapest, 2008. március 7–8.

Abstract/Verbal

V. Z. Aigner, **Á. Nacsa**, R. Ambrus, O. Berkesi and P. Szabó-Révész:

Preparation of cyclodextrin inclusion complexes by microwave treatment.

6th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Barcelona, Spain, April 7–10, 2008.

Poster/Abstract

VI. **Nacsa Á.:**

Loratadine ciklodextrines termékeinek összehasonlító vizsgálata.

Magyar Tudomány Ünnepe

Szeged, 2008. november 27.

Verbal

VII. **Nacsa Á.:**

Loratadine és ciklodextrines komplexeinek állatkísérletes vizsgálata.

IX. Clauder Ottó Emlékverseny, Budapest, 2009. április 23–24.

Abstract/Verbal

VIII. **Á. Nacsa, Z. Aigner, P. Sipos, T. Martinek, G. Blazsó, Á. Balogh and P. Szabó–Révész:**

Enhanced oral bioavailability of loratadine via a pH-independent inclusion complex.

3rd BBBB International Conference on Pharmaceutical Sciences, Antalya, Turkey, October 26–28, 2009.

Poster/Abstract

IX. **Nacsa Á., Sipos P., Martinek T., Blazsó G., Balogh Á., Szabóné Révész P., Aigner Z.:**

Loratadin biohasznosíthatóságának növelése pH-független zárványkomplex-képzéssel.

Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XIV., Budapest, 2009. november 13–15.

Poster/Abstract

