

**Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar**  
**Gyógyszertechnológiai Intézet**

**Cukorészterek olvadéktechnológiai alkalmazhatóságának vizsgálata**

PhD értekezés tézisei

**Szűts Angéla**

Témavezető:

**Prof. Dr. habil. Révész Piroska DSc**

**Szeged**

**2009**

## 1. Bevezetés

A gyógyszer technológiai kutatás fontos feladata a hatóanyag-felszabadulás optimalizálása. Az olvadéktechnológia a biológiai hatáskifejlődés módosításának egyik kedvelt módszere. Nagy előnye, hogy nem használ szerves oldószert, környezetkímélő, „zöld” technológia. Sekiguchi és Obi 1961-ben alkalmazták elsőként az olvadéktechnológiát szilárd diszperzió előállítására, melynek során a hatóanyagot eloszlatták a segédanyag olvadékában, majd hűtés után porították a terméket. Az ureát, mint jó vízdékonyságú anyagot használták a szulfatiazol oldódási sebességének növelésére. Azóta, sok más segédanyagot alkalmaztak már az olvadéktechnológiában, a hatóanyag-felszabadulás módosítására. Kezdetben kristályos anyagokat használtak, mint az urea és a cukrok, melyekkel kristályos szilárd diszperziók készültek. Később amorf részt tartalmazó anyagokat kezdtek alkalmazni, például a polietilén glikolokat, vagy a polivinilpirrolidont. E polimerekkel amorf szilárd diszperziók készíthetők, melyekben a hatóanyag molekuláris diszperz eloszlásban van, és a hatóanyag-felszabadulás jelentősen gyorsítható. Napjainkban nagy az érdeklődés a felületaktív anyagok iránt, mint az inulin, vagy a Gelucire<sup>®</sup>. Ezek használatával növelhető legnagyobb mértékben a rossz vízdékonyságú hatóanyagok biológiai hasznosulása.

A különböző anyagok olvadéktechnológiai alkalmazásakor mindenképpen fontos termikus viselkedésük vizsgálata. Sok módszer létezik ennek tanulmányozására, mint például az általános és a modulált fűtésű differenciális pásztázó kalorimetria, a termogravimetria, vagy a termomikroszkóp. Fontos megvizsgálni a kiindulási anyagok szerkezetét is, melynek legáltalánosabban használt módszere a porröntgen diffraktometria.

A cukorésztereket (SEs) gyakran használják az olvadéktechnológiában, de kevés az ismeret ezen anyagokról. Általában a hatóanyag-felszabadulás módosítására alkalmazzák őket. Hogy megjósolhassuk a hatóanyag-felszabadulást, először fontos megismerni az alkalmazott anyagok tulajdonságait. Alacsony olvadáspontjuk és felületaktív sajátságuk miatt a cukorészterek az olvadéktechnológia ígéretes segédanyagai, így mindenképp hasznos megvizsgálni szerkezetüket és termikus viselkedésüket.

## 2. Célkitűzés

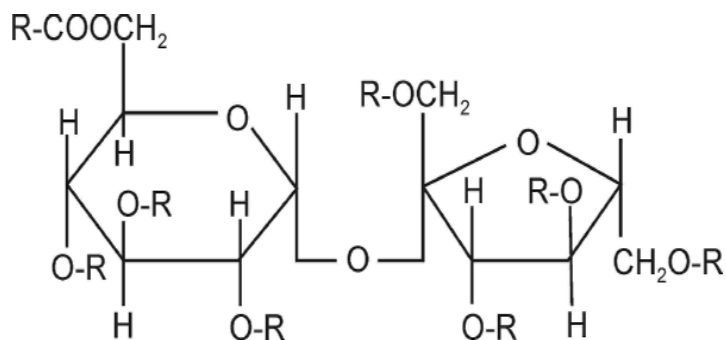
A cukorészterek az élelmiszeriparban általánosan használt segédanyagok, s napjainkban egyre többen vizsgálják alkalmazhatóságukat a gyógyszerészetben is, például emulgenseként, szolubilizálószerként vagy lubrikánsként. Leggyakrabban a biológiai hatáskifejlődés módosítására használják őket, sok esetben olvadéktechnológiai módszereket alkalmazva. Termikus viselkedésükről és szerkezetükről azonban rendkívül kevés az ismeret, ezért PhD munkám célja ennek tanulmányozása, és ezzel a cukorészterek olvadéktechnológiai alkalmazhatóságának vizsgálata volt.

- A. Elsődleges céлом volt különböző HLB értékű cukorészterek (P1670, S1670, S970, S370, B370) termikus viselkedésének és szerkezetének vizsgálata, az idővel bennük lezajló szilárd állapot változások (kristályos-amorf átmenet, polimorfizmus) analizálása, duzzadási sajátságuk vizsgálata, és a különböző HLB értékű cukorészterek tulajdonságai közötti különbségek feltárása.
- B. A cukorészterek jellemzése után, a hatóanyagok hatására a termikus viselkedésükben és szerkezetükben bekövetkező változások tanulmányozása volt a céлом. Modell hatóanyagként a meloxicámot és a diklofenák-nátriumot használtam, és három különböző polaritású (P1670, S970, B370) cukorésztert vizsgáltam. Hatóanyag-tartalmú termékeket állítottam elő olvadéktechnológiával, és vizsgáltam a cukorészterek, illetve a hatóanyagok és a cukorészterek közötti interakciók hatását a hatóanyag-felszabadulásra. Megvizsgáltam, hogy milyen paraméterek befolyásolják a hatóanyag-felszabadulást a cukorészter-tartalmú termékek esetében.
- C. Végül, a cukorészterek gyakorlatban történő alkalmazására kívántam útmutatót adni.

## 3. Anyagok és módszerek

### Anyagok

PhD munkám során nagy (P1670, S1670), közepes (S970) és kis HLB értékű (S370, B370) cukorésztereket (Mitsubishi Kagaku Foods Corporation, Japan) vizsgáltam. Ezek nem-ionos felületaktív anyagok, hidrofil részként szacharózt, lipofil részként pedig zsírsavakat tartalmaznak. A szacharóznak 8 hidroxil csoportja van, mely 8 zsírsavval észterezhető (1. ábra).



1. ábra Cukorészter kémiai szerkezete

Minél hosszabb a zsírsavlánc a cukorészterben, és minél nagyobb az észterezettség foka, annál kisebb a HLB érték (1. táblázat).

Sok kedvező tulajdonságuk van, úgymint íztelenek, szagtalanok, nem toxikusak, nem irritálják a bőrt, és biodegradálhatók.

1. táblázat A vizsgált cukorészterek adatai (Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation)

Cukorészter neve	Zsírsav	HLB	Op [°C]	Bomlási hőmérséklet [°C]	Észterezettség foka
P1670	palmitát (C16)	16	48	235	mono-, di- és triészter
S1670	sztearát (C18)	16	56	237	mono-, di- és triészter
S970	sztearát (C18)	9	56	234	mono-, di-, tri- és tetraészter
S370	sztearát (C18)	3	58 és 69	238	mono-, di-, tri-, tetra- és pentaészter
B370	behenát (C22)	3	63 és 79	241	mono-, di-, tri-, tetra- és pentaészter

Modell hatóanyagként két nem szteroid gyulladásgátlót, a meloxicámot (ME) (EGIS Ltd, Hungary) és a diklofenák-nátriumot (DS) (Sigma Co., Hungary) használtam. Mindkét anyag a BCS szerinti besorolás II. osztályába tartozik: ME nagyon rossz vízoldékonyságú hatóanyag, míg DS gyengén oldódik vízben, de oldékonysága a pH növelésével javul. A hatóanyagok szemcsemérete a következő volt:  $D(0.9) = 65 \mu\text{m}$  a ME esetében, és  $D(0.9) = 6 \mu\text{m}$  a DS esetében.

## **Minták előállítása**

A cukorészterek tulajdonságainak tanulmányozásához, háromféle mintát használtam:

- Kezeletlen minták: cukorészterek mindenféle kezelés nélkül.
- Frissen dermedt minták: cukorészterek olvasztása porcelántégelyben, szárítószekrényben (Factory for Laboratory Equipment, Budapest, Hungary, Labor type 123) 25 °C-tól 100 °C-ig, majd az olvadékok hűtéssel történő dermedtése.
- Tárolt minták: a frissen dermedt minták tárolása szobahőmérsékleten ( $20 \pm 2$  °C), 4 hétig.

A hatóanyag tartalmú cukorészter olvadékok a következőképpen készültek: Hatóanyag-cukorészter fizikai keverékeket (1:1) olvasztottam porcelántégelyben, szárítószekrényben (Factory for Laboratory Equipment, Budapest, Hungary, Labor type 123) 25 °C-tól 100 °C-ig, majd az olvadékok hűtéssel megdermedtek. Készítés után, az összes mintát mozsárban porítottam, majd szitáltam ( $<200 \mu\text{m}$ ).

## **Módszerek**

### **Termomikroszkóp**

A morfológiai sajátságok és a fűtés közben bekövetkező változások megfigyelése Leica MZ6 mikroszkóp (Wetzlar GmbH, Germany), Leica 350 fűtőállvány és JVC TK-128OE (Japan) színes video kamera segítségével történt. Az alkalmazott fűtési sebesség 1 °C/perc volt, a kapott adatok analízisa a Leica Q500MC programmal történt.

### **Termogravimetria (TG)**

A termogravimetriai vizsgálatra MOM Derivatograph-C (MOM GmbH, Hungary) készüléket használtam. A minták fűtése 25 °C-tól 100 °C-ig, 5 °C/perc fűtési sebességgel történt.

### **Differenciális pásztázó kalorimetria (DSC)**

A DSC mérések Mettler Toledo 821<sup>o</sup> készülékkel, argon gáz alkalmazásával (100 ml/perc) történtek. 10 mg mintát fűtöttem zárt DSC alumínium tégelyben, 25 °C-tól 100 °C-ig, 1 °C/perc fűtési sebességgel. A visszakristályosodás vizsgálatokor, a mintákat a korábban leírt módszerrel 100 °C-ig fűtöttem, majd lehűtöttem 25 °C-ra, 2 °C/perc sebességgel, aztán újra 100 °C-ra melegítettem 1 °C/perc fűtési sebességgel.

A frissen dermedt minták és a tárolt minták kristályossági fokát (*CI*) az entalpiaértékekből számoltam. A hatóanyag-tartalmú cukorészter termékek vizsgálatokor, 10 mg mintát fűtöttem 25 °C-tól 300 °C-ig, 10 °C/perc fűtési sebességgel.

### **Modulált fűtésű differenciális pásztázó kalorimetria**

A modulált DSC mérés során 25 °C és 75 °C között, 1 °C/perc fűtési sebességet alkalmazva (amplitúdó: 1 °C, periódus: 60 s) vizsgáltam az anyagokat, Mettler-Toledo DSC 821<sup>e</sup> készülékkel.

### **Porröntgen vizsgálat**

A Rtg-diffrakciós mérések Philips X-ray diffraktométer (PW 1930 generátor, PW 1820 goniométer) készülékkel történtek. A mérési paraméterek a következők voltak: CuK $\alpha$  sugárzás ( $\lambda=0,15418$  nm), 40 kV, 35 mA. A laptávolságok meghatározása a Bragg egyenlet segítségével történt.

### **Reológia**

A reológiai vizsgálatok PaarPhysica MCR101 típusú, kúp-lap rendszerű reométerrel (Anton Paar GmbH, Graz, Austria) (kúp átmérője: 50 mm; kúp szöge: 1°) történtek. A mérések alatt a minták (5% cukorészter vízben, illetve 5% cukorészter- 5% hatóanyag bélnedvben) hőmérséklete 25 °C-tól 40 °C-ig, 1 °C/perc sebességgel emelkedett, közben a viszkozitás változását a műszer regisztrálta.

### **Nedvesedési peremszög vizsgálat**

Az anyagok nedvesedési peremszöge ( $\theta$ ) az OCA 20 nedvesedési peremszög vizsgáló készülékkel (Dataphysics, Filderstadt, Germany), és Wu módszerével történt. A vizsgálatok során használt oldószerek a desztillált víz ( $\gamma^p = 50,2$  mN/m,  $\gamma^d = 22,6$  mN/m) és a dijódmétán ( $\gamma^p = 1,8$  mN/m,  $\gamma^d = 49$  mN/m) voltak. A polaritás a  $\gamma^p$  és  $\gamma^d$  értékekből, a  $(\gamma^p / \gamma^d) \cdot 100$  képlettel történt.

### **In vitro hatóanyag-felszabadulás**

A kioldódás vizsgálatok során, a hatóanyag tartalmú cukorészter olvadékokat kemény zselatin kapszulába töltöttem (15 mg ME és 15 mg SE, vagy 50 mg DS és 50 mg SE). A méréseket Pharmatest forgólapátos kioldó készülékkel végeztem (100 rpm,  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ ). A kioldó közeg 900 ml mesterséges bélnedv (pH =  $7,5 \pm 0,05$ ) volt ( $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ ). A hatóanyagtartalom meghatározása spektrofotometriásan (Unicam UV/Vis spektrofotométer) történt ( $\lambda_{\text{ME}} = 362$  nm;  $\lambda_{\text{DS}} = 276$  nm).

## 4. Eredmények

### A. Cukorészterek vizsgálata

#### *Termikus viselkedés és szerkezet vizsgálata*

A TG-görbék alapján megállapítható, hogy 100 °C-ig fűtve a mintákat a tömegveszteség kevesebb, mint 1%, vagyis a cukorészterek nem tartalmaznak felületen adszorbeált vizet, vagy illékony komponenst.

A DSC vizsgálatok azt mutatták, hogy fűtés hatására a cukorészterek szerkezete letört, majd a hűtéskor visszakristályosodott (második fűtés). A kis HLB-jű cukorészterek (S370 és B370) gyorsabban visszakristályosodtak, míg a nagy (P1670, S1670) vagy közepes HLB-jű (S970) cukorészterek amorf állapotúak lettek. A modulált fűtésű DSC mérések alapján megállapítható, hogy ezek a cukorészterek üvegesedési hőmérséklettel rendelkeznek, ami egybeesik az első fűtéskor tapasztalt olvadáspontjukkal (2. táblázat).

**2. táblázat** Az 1. és 2. fűtés során mért olvadáspont (Op) és üvegesedési átmenet ( $T_g$ ) értékek

	Első fűtés		Második fűtés	
	Op [°C]	$T_g$ [°C]	Op [°C]	$T_g$ [°C]
P1670	51	—	—	50
S1670	54	—	—	51
S970	50 és 54	—	—	53
S370	54 és 64	—	64	—
B370	66 és 77	—	64 és 76	—

A termomikroszkópos vizsgálatok során a nagy HLB-jű cukorészterek a fűtés hatására csak meglágyultak, de nem folyósodtak el, míg a lipofil cukorészterek egyértelműen megolvadtak. Az olvadékok készítésekor a nagy (P1670, S1670) és a közepes (S970) HLB-jű cukorészterek még 100 °C-on sem voltak folyékonyak, szemben a kis HLB-jű (S370, B370) cukorészterekkel, ahogy az a termomikroszkópos vizsgálatok alapján várható is volt. Amennyiben egy magasabb olvadásponttal rendelkező hatóanyaggal szeretnénk szilárd disperziót előállítani, a nagy HLB-jű cukorészterek esetében problémát okozhat, hogy olvadékuk nem folyik. Vagyis a nagy és közepes HLB értékű cukorészterek már az első fűtés

során se olvadnak meg, mint ahogy a DSC felvételeik alapján várnánk, az ott kapott olvadáspont értékek valójában a rájuk jellemző üvegesedési hőmérsékletek (2. táblázat).

A porröntgen vizsgálatok alapján megállapítható, hogy 10 és 40° 2θ között csak egy karakterisztikus csúcs jellemzi a cukorésztereket, közel azonos helyen (2θ = 21,04° (P1670); 21,24° (S1670); 21,28° (S970); 21,08° (S370); és 21,3° (B370)). A mért laptávolság értékek alapján (0,42 nm), alfa-forma és hexagonális szerkezet jellemzi őket. Van néhány jellemző csúcuk kis szögértékeknél is, különböző helyen és eltérő laptávolsággal, ami a bennük lévő zsírsavakra jellemző. Megállapítható, hogy a cukorészterek szemikristályos anyagok, vagyis kristályos és amorf részt is tartalmaznak.

A 4 hétig tárolt cukorészter-olvadékok DSC felvételei és röntgen diffraktogramjai nem ugyanazt a képet mutatták, mint a kiindulási anyagoké. Olvasztás és dermedés után szerkezetük folyamatosan változott, nagy valószínűséggel különböző polimorf módosulatok egymásba alakulása történt. Ezek az eredmények arra hívják fel a figyelmet, hogy a cukorészterekben bekövetkező szerkezetváltozást nem szabad figyelmen kívül hagyni a kutató és fejlesztő munka során. Különösen fontos ez a cukorészterekben molekulárisan elosztott hatóanyag szempontjából. A szerkezeti változás miatt a hatóanyag részben vagy egészében kristályos formát ölthet, ami együtt járhat annak rosszabb oldódási sebességével vagy egy nem kívánatos polimorf forma megjelenésével.

### *Gélesedés vizsgálata*

A különböző cukorészterek eltérő duzzadási sajátsággal rendelkeznek: a sztearát (C18) tartalmú S1670 és S970 magas viszkozitást mutat szobahőn is, ami nem változik jelentősen a hőmérséklet emelésével. A P1670-et (ahol a fő zsírsav a palmitát (C16)) alacsonyabb viszkozitás jellemzi 25 °C-on, ami nagymértékben nő a hőmérséklet emelkedésével. Valószínű minél hosszabb a zsírsavlánc a cukorészterekben, annál nagyobb a viszkozitás. A lipofil S370 és B370 rosszul nedvesedik vízben, viszkozitásuk nem nő a hőmérséklet emelésével. Amennyiben a cukorészter szemcsék a hatóanyag szemcsék közvetlen közelében vannak (pl. kemény zselatin kapszula vagy tableta gyógyszerformában), a hatóanyag-felszabadulás lelassulhat a hidrofil cukorészterek gélképző sajátsága miatt. Ezért ilyenkor a cukorészterek polaritás és nedvesítőképessége mellett fontos figyelembe venni a duzzadási sajátságukat is, mert az nagymértékben befolyásolhatja a hatóanyag-felszabadulást.



## B. Olvadéktechnológiával előállított hatóanyag-cukorészter szilárd diszperzók vizsgálata

### *Termikus viselkedés és szerkezet vizsgálata*

A DSC és porröntgen vizsgálatok alapján megállapítható, hogy a hatóanyagok hatására nagyobb és különböző mértékű változás következik be a cukorészterek szerkezetében. Összehasonlítva a két modell hatóanyag által okozott változást, megállapítható, hogy a DS hatására nagyobb átrendeződés következik be a cukorészterek szerkezetében. A laptávolságok nem módosultak jelentős mértékben, amiből arra lehet következtetni, hogy egyik hatóanyag sem épült be a cukorészterek kristályos fázisába (3. táblázat).

### **3. táblázat** Porröntgen diffrakciós mérések eredményei

Anyagok	$2\theta$ [°]	Laptávolság [nm]	Intenzitás
P1670	2,2	4,14	10692
P1670(olvadék)	2,2	4,14	9101
ME-P1670(olvadék)	2,2	4,14	2852
DS-P1670(olvadék)	2,2	4	2190
S970	1,6 és 2,1	5,78 és 4,14	4597 és 3648
S970(olvadék)	1,6	5,51	6939
ME-S970(olvadék)	1,6	5,51	1739
DS-S970(olvadék)	2,2	4,14	1640
B370	1,3 és 1,9	6,79 és 4,82	5184 és 2841
B370(olvadék)	1,4	6,42	6352
ME-B370(olvadék)	1,3	6,79	1303
DS-B370(olvadék)	2	4,45	955

### *Nedvesedési peremszög vizsgálat*

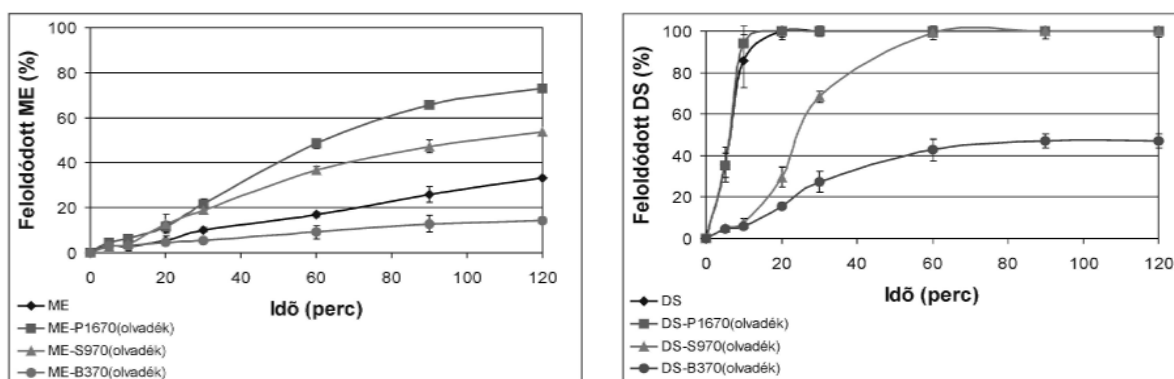
A hatóanyag-felszabadulást sok paraméter befolyásolhatja (pl. a segédanyagok duzzadási sajátsága, polaritása és az anyagok nedvesedése). A cukorészterek a HLB értéküknek megfelelően nedvesítik a hatóanyagokat (4. táblázat), amiből megjósolható, hogyan befolyásolják a hatóanyagok oldódását.

#### 4. táblázat Nedvesedési peremszög, felületi szabad energia és polaritás értékek

Anyagok	$\theta_{\text{víz}} [^\circ]$	$\theta_{\text{dijódmetán}} [^\circ]$	$\gamma^d$ [mN/m]	$\gamma^p$ [mN/m]	$\gamma$ [mN/m]	Polaritás [%]
P1670	18,49 ± 0,85	58,76 ± 0,72	27,37	42,73	70,10	60,96
S970	46,79 ± 1,76	62,99 ± 1,10	25,50	29,75	55,25	53,85
B370	89,81 ± 1,03	54,77 ± 1,01	30,09	5,99	36,08	16,60
ME	61,56 ± 1,71	15,44 ± 0,83	44,53	15,56	60,08	25,90
DS	16,8 ± 1,5	19,53 ± 1,78	43,19	35,48	78,67	45,10
ME-P1670	22,4 ± 1,34	45,4 ± 1,99	33,51	37,70	71,21	52,94
ME-S970	45 ± 1,71	57,3 ± 1,59	28,12	29,40	57,51	51,12
ME-B370	85,32 ± 1,9	54,82 ± 1,79	29,85	7,9	37,75	20,93
DS-P1670	24,4 ± 1,68	43 ± 1,38	34,58	36,42	71,00	51,29
DS-S970	20,28 ± 2,51	50,09 ± 1,95	31,37	39,59	70,97	55,78
DS-B370	65,58 ± 1,99	50,55 ± 1,39	31,42	16,79	48,2	34,83

#### *In vitro* hatóanyag-felszabadulás

A kioldódás-vizsgálatok alapján megállapítható, hogy a cukorészterek eltérően befolyásolták a különböző hatóanyagok oldódását. A hidrofil P1670 jelentősen gyorsította a ME kioldódását, de a hatóanyag-felszabadulás nem érte el a 100%-ot. A reológiai mérések azt mutatták, hogy a P1670 gélesedik 37 °C-on, ami megmagyarázza, miért nem szabadult fel a ME 100%-a a nagy HLB-érték ellenére se. A közepes HLB-jű S970, polaritása és nedvesítőképessége miatt enyhén növelte a ME oldódását, de a gélképző sajátága miatt, a hatóanyag-felszabadulás nyújtottá vált. A lipofil B370 viszkozitása vizes közegben alacsony, ebben az esetben csak a HLB-érték befolyásolta a hatóanyag-felszabadulást, s ezzel összhangban csökkent a kioldódott ME mennyisége (2. ábra).

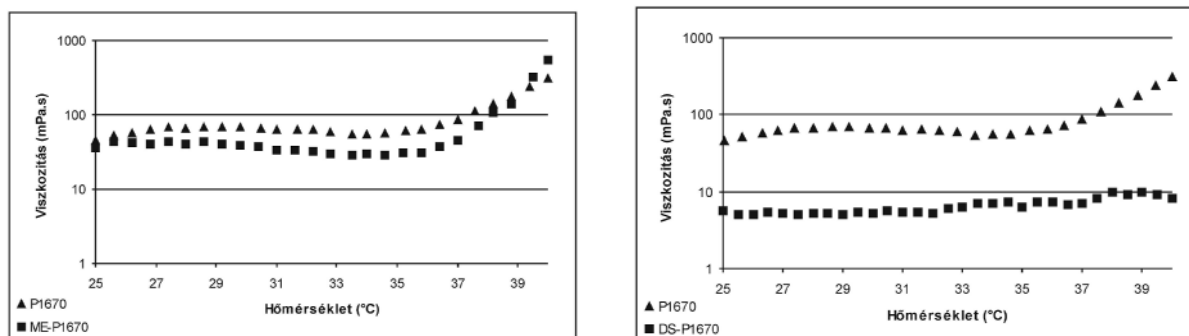


2. ábra Hatóanyagok és hatóanyag-cukorészter olvadékok kioldódása

A DS néhány perc alatt feloldódik mesterséges bélnedvben, s a hidrofil P1670 gélképző sajátága ellenére se késleltette e hatóanyag oldódását. A közepes HLB-jű S970 nehezen osztható el vízben, és lassítja a DS oldódását. A vizsgált cukorészterek között a legkisebb HLB értékkel rendelkező B370 polaritása miatt csökkentette a DS oldódását. (2. ábra).

#### *Hatóanyagok hatása a cukorészterek gélesedésére*

A hatóanyagok hatását a P1670 gélesedésére reológiai vizsgálatokkal tanulmányoztuk. A P1670 viszkozitásának mérése mesterséges bélnedvben (pH = 7,5), hatóanyag nélkül és hatóanyagokkal történt. A P1670 viszkozitása 25 és 35 °C között nem változik, 35 °C felett azonban jelentősen megnövekedik. ME jelenlétében a P1670 duzzadása hasonló, mint hatóanyag nélkül (3. ábra), tehát a hatóanyag nem hat a cukorészter gélesedésére.



**3. ábra** P1670 és hatóanyag-P1670 viszkozitása bélnedvben

DS jelenlétében viszont a P1670 viszkozitása alacsonyabb (10 mPa s körüli) 25 °C-on mint hatóanyag nélkül, és nem változik jelentősen a hőmérséklet emelkedésével (3. ábra).

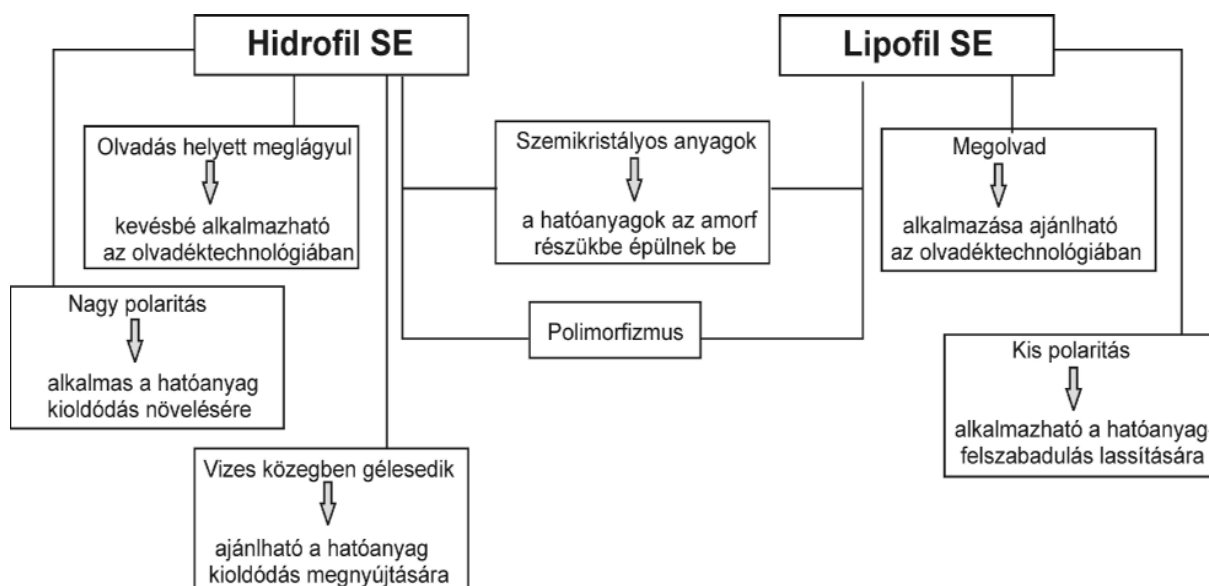
A reológiai mérések és a termomikroszkópos felvételek is azt mutatták, hogy a DS letöri a P1670 gél szerkezetét. Ez az interakció nagymértékben befolyásolhatja a DS kioldódását.

Az eredmények arra hívják fel a figyelmet, hogy a formulálás során figyelembe kell venni a hatóanyagok sajátosságait is, mert azok hatással lehetnek a cukorészterek szerkezetére vagy a gélképzésükre. A hatóanyag-felszabadulást befolyásolja a cukorészterek HLB értéke és gélesedése, a hatóanyag polaritása, valamint a hatóanyag és a cukorészter között fellépő esetleges interakció.

### C. Eredmények hasznosítása a gyakorlatban

- Olvadás és dermedés után a cukorészterek szerkezete letörik, majd lassan visszarendeződik. Az eredeti szerkezet se a nagy és közepes, se a kis HLB-jű cukorészterek esetében nem tér vissza: olvadás és dermedés után olvadékok folyamatosan változik, valószínű polimorf módosulatok alakulnak egymásba. A cukorészterek szemikristályos anyagok, amorf és kristályos régióval. Amennyiben a hatóanyag a kristályos fázisba épül be, a hatóanyag-felszabadulás jelentősen lassulhat. Vizsgálataim alapján megállapítható, hogy a szilárd diszperziók előállításakor a hatóanyagok elsősorban a cukorészterek amorf részébe épülnek be.
- Olvadéktechnológiai alkalmazásra elsősorban a lipofil cukorészterek ajánlhatók, melyek karakteres olvadással rendelkeznek, míg a nagy és közepes HLB-jű cukorészterek melegítés hatására csak meglágyulnak. A hidrofil cukorészterek jól oldódnak szerves oldószerekben, így alkalmasak szilárd diszperziók előállítására az oldószeres módszer alkalmazásával.
- HLB értékük alapján a hidrofil cukorészterek (P1670, S1670) alkalmas segédanyagok lehetnek rossz vízoldékonyságú hatóanyagok oldódási sebességének javítására, míg a lipofil cukorészterek (S370, B370) használhatók retardizálásra. A közepes HLB értékű S970 javíthatja rosszul nedvesedő hatóanyagok (mint a ME) oldódását, de lassíthatja a vízoldékony hatóanyagok (mint a DS) oldódását. Gélképző sajátságuk alapján a nagy (S1670, P1670) vagy közepes HLB értékű (S970) cukorészterek alkalmazhatók egyes hatóanyagok oldódásának késleltetésére.

A 4. ábra összegzi a tézis fő eredményeit és megmutatja a hidrofil és lipofil cukorészterek közös és eltérő tulajdonságait.



**4. ábra** Cukorészterek közös és eltérő tulajdonságai

Eredményeim alapján elsősorban a lipofil cukorészterek ajánlhatók olvadéktechnológiai segédanyagként. A hidrofil cukorészterek üvegesednek, így alkalmazásuk az olvadéktechnológiában nehéz, de nagy polaritásuk alapján alkalmas segédanyagok lehetnek szilárd diszperziók előállítására az oldószeres módszer alkalmazása esetén. Az utóbbi években, újabb cukorészterek kerültek piacra, mint az ER-190 (szacharóz-erukát, HLB = 1), vagy a POS-135 (többféle zsírsavval észterezett cukorészter, HLB = 1), melyekről nagyon kevés információ áll rendelkezésre. Ígéretes segédanyagai a „zöld”, oldószermentes olvadéktechnológiának, ezért érdekes és hasznos lenne a későbbiekben megvizsgálni ezen anyagokat is.

## Az értekezés alapját képező közlemények és előadáskivonatok

### Közlemények

- I.** Szűts, A., Pallagi, E., Regdon jr., G., Aigner, Z., Szabó-Révész, P., Study of thermal behaviour of sugar esters, *Int. J. Pharm.*, 336 (2007) 199-207  
**IF: 2.408**
- II.** Szűts, A., Laczkovich, O., Reisi Nassab, P., Aigner, Z., Szabó-Révész, P., Cukorészterek alkalmazhatósága az olvadéktechnológiában, *Acta Pharm. Hung.*, 77 (2007) 97-101
- III.** Szűts, A., Makai, Zs., Rajkó, R., Szabó-Révész, P., Study of the effects of drugs on the structures of sucrose esters, the effects of solid-state interactions on drug release, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 48 (2008) 1136-1142  
**IF: 2.761**
- IV.** Szűts, A., Sorrenti, M., Catenacci, L., Bettinetti, G., Szabó-Révész, P., Investigation of the thermal and structural behaviour of diclofenac sodium-sugar ester surfactant systems, *J. Therm. Anal. Cal.*, 95 (2009) 885-890  
**IF: 1.483**

## Előadáskivonatok

- V. **Szűts, A.**, Pallagi, E., Szabó-Révész, P., Cukorészterek termoanalitikai vizsgálata, Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XIII, Budapest, 2006., pp 85-86., P-74
- VI. Reisi Nassab, P., **Szűts, A.**, Szabó-Révész, P., Meloxicam oldódási sebességének növelése szilárd gyógyszerformák előállítása céljából, Gyógyszerkutató Szimpózium, Debrecen, 2006., pp 53., P-18
- VII. **Szűts A:** Cukorészterek termoanalitikai vizsgálata, Magyar Tudomány Napja, Szeged, SZAB Székház, 2006. november 9.
- VIII. **Szűts A:** Cukorészterek termikus viselkedésének és szerkezeti változásának hatása a hatóanyag-felszabadulásra, II. Szent-Györgyi Albert Konferencia, Budapest, 2008. március 8.
- IX. **Szűts, A.**, Sorrenti, M., Catenacci, L., Bettinetti, G., Szabó-Révész, P., Sugar esters in melt technology. Influence of thermal behaviour and solid-state interactions on drug release, 6<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Barcelona, Spain, 2008., P-133
- X. Szabó-Révész, P., **Szűts, A.**, Study of the effects of drugs on the structures of sucrose esters and the effects of solid-state interactions on drug release, 7th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Biodelivery Systems, Ljubljana, Slovenia, 2008, OP022