



Szegedi Tudományegyetem  
Gyógyszerésztudományi Kar  
Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet

Ph.D. értekezés tézisei

**GYÓGYSZERHAMISÍTÁS ELLENI VÉDELEM, MODERN  
GYÓGYSZERAZONOSÍTÁSI TECHNOLÓGIÁK KIDOLGOZÁSA  
LÉZERTECHNOLÓGIA SEGÍTSÉGÉVEL**

**Ludasi Krisztina**

gyógyszerész

Témavezető:  
Ifj. Dr. Regdon Géza

Szeged  
2021

Szegedi Tudományegyetem

Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Gyógyszertechnológia Ph.D. program

Programvezető: Prof. Dr. Csóka Ildikó, intézetvezető,  
Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet

Témavezető: Ifj. Dr. Regdon Géza, egyetemi docens

**Ludasi Krisztina**

**GYÓGYSZERHAMISÍTÁS ELLENI VÉDELEM,  
MODERN GYÓGYSZERAZONOSÍTÁSI TECHNOLÓGIÁK KIDOLGOZÁSA  
LÉZERTECHNOLÓGIA SEGÍTSÉGÉVEL**

**Szigorlati Bizottság:**

**Elnök:** Prof. Dr. Csóka Ildikó, Ph.D., Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet

**Tagok:** Prof. Dr. Vecsernyés Miklós Ph.D., Debreceni Egyetem, Gyógyszertechnológiai Tanszék

Prof. Dr. Zupkó István MTA doktor, Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet

**Bírálni bizottság:**

**Elnök:** Prof. Dr. Hohmann Judit, MTA doktor, Szegedi Tudományegyetem, Farmakognózi Intézet

**Opponensek:** Dr. Budavári Zoltán, Ph.D., EGIS Gyógyszergyár Zrt., Készítmény Fejlesztési Projektmenedzsment Osztály

Prof. Dr. Bácskay Ildikó, Ph.D., Debreceni Egyetem Gyógyszertechnológiai Tanszék

**Tag:** Dr. Csupor Dezső, Ph.D., Szegedi Tudományegyetem, Farmakognózi Intézet

**Titkár:** Dr. Szakonyi Gerda, Ph.D., Szegedi Tudományegyetem Gyógyszeranalitikai Intézet

## 1. BEVEZETÉS

A gyógyszer mindig a nagy fajlagos értékű termékek közé tartozott, amely nagy szellemi-, tudományos-, és technikai értéket képvisel és melynek előállítása igen költséges. Érthető, hogy az ilyen különleges termékek előállítása és forgalmazása szigorú minőségi garanciákhoz kötött, így biztosítva a gyógyszerbiztonságot a felhasználók, illetve a felírók és ajánlók (orvosok, gyógyszerészek) számára. Továbbá, sajnos, az sem meglepő, hogy az ilyen nagy fajlagos értékű termékek piacára beléptek a hamisítók, a gyors haszonszerzés reményében.

A gyógyszergyártás szigorúan szabályozott, gyógyszergyártási engedély szükséges hozzá, és hatósági ellenőrzés alatt áll. A helyes gyártási gyakorlat (GMP) irányelveit különféle nemzetközi és hazai törvények és rendeletek rögzítik. A törvényileg megfogalmazott szigorú szabályozó rendelkezések betartása minőségi gyógyszert garantál, így biztosítva a biztonságos gyógyszerelést. Amennyiben nincsenek betartva a törvényi előírások, hamis gyógyszerrel van dolgunk, mely káros lehet az egészségre, illetve hatalmas kockázatot jelent úgy a társadalomra, mint a világgazdaságra nézve.

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) becslése szerint a világ gyógyszerpiacán levő összes gyógyszerkészítmény 10%-a hamis. Az illegális gyógyszer-kereskedelem fő színtere az internet, ahol a kínált gyógyszerek 50%-a hamis, melyek károsak lehetnek az egészségre, illetve hatalmas kockázatot jelentenek a társadalomra és a világgazdaságra nézve is.

Az Európai Unióban, a közegészségügy védelme érdekében, 2011-ben, szigorításokat vezettek be, és megszületett a 2011/62/EU irányelv, melynek célja a hamisított gyógyszerek jogszerű ellátási láncba való bekerülésének megakadályozása. Az egyik szigorítás, hogy az orvosi rendelvényhez kötött gyógyszereket egy biztonsági elemmel kell ellátni az azonosíthatóságuk érdekében, illetve biztosítani kell a gyógyszeres dobozok integritását. 2019 februárjától a gyártóknak kétdimenziós azonosító kóddal kell ellátnia a gyógyszeres dobozokat, melynek segítségével a gyógyszer útja ellenőrizhető a gyártótól a felhasználóig. A gyógyszerhamisítás elleni küzdelem érdekében egy világszerte egységesített azonosító rendszer elfogadásán dolgoznak a gyógyszergyártók és szállítók.

Hangsúlyozandó, hogy minden védelemi eljárás és kódolás mellett fontos a betegfelvilágosítás. Az embereket kell megtanítani arra, hogy különbséget tudjanak tenni a legális és az illegális gyógyszerek, illetve gyógyszerellátók között.

A gyógyszerhamisítás, ill. a hamis gyógyszerek forgalmazása elleni fellépés nemcsak a hatóságok által egyre inkább szorgalmazott feladat és gazdasági érdek, hanem az egyének egészségének védelme szempontjából is kiemelkedően fontos.

## 2. CÉLKITŪZÉSEK

Kutatómunkánk során célul tűztük ki a hamisítás elleni irányelv támogatását, és egy olyan kódolási eljárás kidolgozását, amellyel közvetlenül a gyógyszer felületére kerül egy egyedi kód, és bárki, aki rendelkezik okostelefonnal és rajta a megfelelő applikációval, képes lehet hitelesíteni ezeket az egyedileg megjelölt gyógyszereket, így segítve a hamisítók elleni harcot.

A Ph.D. munka lépései a következők voltak:

- a kódolandó gyógyszerforma kiválasztása,

- a jelöléshez használt eszköz kiválasztása,
- a lézerek kiválasztási kritériumainak meghatározása,
- a lézerezéshez szükséges bevonatok alkalmazási módjának meghatározása,
- a tablettá bevonatok kiválasztása,
- lézeres abláció különböző lézerekkel,
- az alkalmazott lézerek hatásának vizsgálata a különböző típusú tablettá bevonatokra, ill. hatóanyagra (fizikai-kémia vizsgálatok, analitikai elemzések)

### 3. ALKALMAZOTT KÍSÉRLETI ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

#### 3.1. ANYAGOK

A preformuláció során modellanyagként eredeti, gyári tablettákat: Sinecod (GSK), Telfast (Sanofi), Klacid (Abbott), illetve Eudraguard<sup>®</sup> control (EudrC) és HPMC bevonattal ellátott placebo tablettákat használtunk.

A teljes QR-kód ablációja során használt modelltabletták hatóanyagot is tartalmaztak. Összetétel: Ibuprofen DC 85 (Ibu): 16,66% (w/w), talkum 3% (w/w), kroszpovidon (Kollidon CL-M) 5% (w/w), magnézium-sztearát 1% (w/w), mikrokristályos cellulóz (Vivapur 102) 74,33% (w/w).

A vizsgálatok során bevonatokat, önálló polimer filmeket, illetve bevont tablettákat tanulmányoztunk. Alkalmazott bevonóanyagok: etil-akrilát és metil-metakrilát alapú 2:1 arányú semleges kopolimer (Eudraguard<sup>®</sup> control, Evonik Nutrition & Care GmbH, Németország), hagyományos színezékekkel festett HPMC alapú bevonatok (Sepifilm PW Red (SPW-R), PW Green (SPW-G) és PW White (SPW-W)), továbbá természetes színezéket tartalmazó bevonatok (SEPIFILM<sup>™</sup> NATurally COLoured Pink (SNC-P) és SEPIFILM<sup>™</sup> NATurally COLoured Green (SNC-G); Seppic S.A., Franciaország), illetve anionos polimetakrilát (Eudragit L30 D55 (E-L30 D55), Evonik Industries AG, Németország).

#### 3.2. MÓDSZEREK

##### 3.2.1. Hatóanyag-tartalmú tabletták előállítás

A hatóanyag tartalmú tabletták összetevőit Turbula keverővel (Willy A. Bachofen Maschinenfabrik, Svájc) homogenizáltuk 8 percig, majd még további 2 percig a lubrikáns hozzáadása után. A homogén porkeveréket Korsch EK0 (E. Korsch Maschinenfabrik, Németország) excenteres tabletázógéppel préseltük.

##### 3.2.2. A bevonási eljárások

A bevonást 4M8 Pancoat (Pro-C-epT, Belgium) fekvő tengelyű perforált üstös bevonóban végeztük.

##### 3.2.2.1. Bevonás EudrC diszperzióval

500 g tablettát vontunk be 3 szakaszban. A folyamat során a bevonófolyadék porlasztásához 0,8 mm-es szórófejet használtunk 140 percig, 1,5 bar porlasztási levegő nyomáson. A szárítási és hűtési folyamat 30 percig tartott. A folyamat egyes részlépései során alkalmazott bevonási paramétereket az 1. táblázat tartalmazza.

Táblázat 1. Placebo tabletták EudrC-vel történt bevonásakor alkalmazott paraméterek.

Lépések	Belépő levegő hőmérséklete (°C)	Kilépő levegő hőmérséklete (°C)	A magágy hőmérséklete (°C)	Az üst forgási sebessége (rpm)	A szárító levegő mennyisége (m <sup>3</sup> /min)
Előmelegítés	50	nincs adat	30-ig	5	0,50
Bevonás	49±2	32	30±2	18	0,50
Szárítás-hűtés	40	27	25	5	0,50

### 3.2.2.2. Szabad filmek előállítása porlasztással

A bevonófilmek vizsgálatához a bevonószert 2,5 cm külső átmérőjű polietilén golyók (Primary Balls Kft., Magyarország) felületére permeteztük, mert a porlasztással előállított szabad film tulajdonságai állnak legközelebb az ipari technológiához. A száradást követően a filmet eltávolítottuk a golyókról, lézerrel megjelöltük és megvizsgáltuk. Egyszerre 35 db golyó bevonása történt. A bevonási paramétereket a 2. táblázat tartalmazza. A bevonószert porlasztásához 0,8 mm-es fűvókát használtunk, 2,0 bar porlasztási levegő nyomáson, 0,70 m<sup>3</sup>/perc szárító levegővel, 55 percig. A szárítási és hűtési folyamat 15-15 percig tartott.

Táblázat 2. A golyók bevonása során alkalmazott bevonási paraméterek

Lépések	Belépő levegő hőmérséklete (°C)	Kilépő levegő hőmérséklete (°C)	A golyók hőmérséklete (°C)	Az üst forgási sebessége (rpm)
Előmelegítés	60	nincs adat	50-ig	3
Bevonás	50-55	40-42	45	9
Szárítás	40	30	27	3
Hűtés	25	25	25	3

### 3.2.2.3. Hatóanyag tartalmú tabletták bevonási eljárása

Takarékossági okból egyidejűleg vontunk be 330 g placebo és 70 g Ibu-tartalmú tablettát. Két bevonat került rájuk. Az első réteg E-L30 D55 felvitele 0,8 mm-es fűvókával történt 75 percig, 1,0 bar porlasztási levegő nyomáson, 3 g/perc adagolási sebességgel és 0,70 m<sup>3</sup>/perc szárító levegővel. A szárítási és hűtési folyamat 15 percig tartott. A többi paraméter a 3. táblázatban látható.

Táblázat 3. Az E-L30 D55 bevonattal történő bevonás paraméterei.

Lépések	Belépő levegő hőmérséklete (°C)	Kilépő levegő hőmérséklete (°C)	A tabletta mag hőmérséklete (°C)	Az üst forgási sebessége (rpm)
Előmelegítés	60	nincs adat	50-ig	3
Bevonás	45-55	40-45	30-35	15
Szárítás	50	38-40	35-37	3
Hűtés	25	25	25	3

A második, Sepifilm bevonat felvitelekor 0,8 mm-es szórófejet használtunk 45 percig, 2,0 bar porlasztási levegő nyomáson, 2 g/perc adagolási sebességgel és 0,70 m<sup>3</sup>/perc szárító levegővel. A szárítási és hűtési folyamat 15-15 percig tartott. A többi paraméter a 4. táblázatban található.

Táblázat 4. A Sepifilm bevonattal történő bevonási paraméterek.

Lépések	Belépő levegő hőmérséklete (°C)	Kilépő levegő hőmérséklete (°C)	A tabletták mag hőmérséklete (°C)	Az üst forgási sebessége (rpm)
Előmelegítés	60	nincs adat	50-ig	3
Bevonás	55	40-42	35	9
Szárítás	40	30	27	3
Hűtés	25	25	25	3

### 3.2.3. Lézeres besugárzás

A filmek és a tabletták besugárzásához 5 különböző típusú lézert használtunk az SZTE Optikai és Kvantumelektronikai Tanszékén.

#### 3.2.3.1. Pulzáló Nd:YAG lézer

Hullámhossz: 1064 nm, teljesítmény: 1-2,6 W, frekvencia: 1 kHz.

#### 3.2.3.2. Félvezető lézer

Folyamatos hullámú félvezető lézer, hullámhossz: 405 nm, teljesítmény: 1000 mW, besugárzási idő: 15-20 ms, foltméret: 73  $\mu\text{m}$ .

#### 3.2.3.3. ArF 193nm, UV excimer lézer (ArF lézer)

Hullámhossz: 193 nm, energia:  $3 \pm 0,2$  mJ, energiasűrűség:  $444 \text{ mJ/cm}^2$ , impulzushossz 20 ns, foltméret: 375  $\mu\text{m}$ . Az ablálás során négyzet alakú maszkot alkalmaztunk.

#### 3.2.3.4. KrF 248nm, UV excimer lézer (KrF lézer)

Hullámhossz: 248 nm, energia: 0,5 mJ, energiasűrűség  $6,37 \text{ J/cm}^2$ , impulzushossz 700 fs, impulzusok száma: 10, foltméret: 100  $\mu\text{m}$ . Az eredetileg fókuszálatlan 4 x 4 cm-es lézernyaláb középső részét egy apertúra segítségével vágtuk ki.

#### 3.2.3.5. Titán-zafír femtoszekundumos lézer (femto lézer)

Hullámhossz 800 nm, energia: 0,62 mJ, energiasűrűség  $6,52 \text{ J/cm}^2$ , impulzusszám 20, impulzushossz 135 fs, ismétlési frekvencia 200 Hz, foltméret 110  $\mu\text{m}$ .

### 3.2.4. A lézerezett film, illetve tabletták vizsgáló módszerei

#### 3.2.4.1. Fénymikroszkóp

A bevont, felezett tabletták bevonatának vastagságát LEICA fénymikroszkópos képanalizátorral mértük meg (LEICA Q500MC Image Processing and Analysis System, LEICA Cambridge Ltd., Egyesült Királyság). A két bevonattal ellátott, hatóanyag tartalmú tabletták esetében 4–4, a közép vonal mentén felezett tablettát vizsgáltunk. A bevonat vastagságát mintánként 10-10 helyen mértünk majd átlagoltuk az adatokat.

#### 3.2.4.2. Digitális mikroszkóp

A lézerezett film felületét digitális mikroszkóp (KEYENCE, VHX-6000, Belgium) segítségével vizsgáltuk. A készülék a mintáról különböző magasságokban és különböző szögekben számos képet készítve lehetővé teszi pontos 3D kép megalkotását és elemzését. Az adatokat a KEYENCE által kifejlesztett HDR képlejátszó szoftverrel értékeltük ki.

#### 3.2.4.3. Az ablációs küszöbérték meghatározása

Az ablációs küszöbérték azt a minimális lézerenergiát jelzi, amely az anyag szubsztrátról (esetünkben a tabletták felületéről) való eltávolításához szükséges. A küszöbérték a lézer

finomhangolásának alapvető paramétere. A legtöbb esetben a lézert az ablációs küszöbérték közelében, illetve kicsivel a felett érdemes működtetni, hogy már eltávolítható legyen az anyag, de még elkerüljük a nem kívánt mellékhatást, mint például az anyag termikus károsodását. Az ablációs lyukak jellemzőit felületi profilométerrel vizsgáltuk. A megfelelő lézerparaméterek beállításához próbaablációkat végeztünk, és a kapott adatokból határoztuk meg a küszöbértéket.

#### *3.2.4.4. Felületi profilométer*

A profilometriai méréseket Dektak 8 Advanced Development Profiler® (Veeco, NY, Egyesült Államok) készüléssel végeztük. Az alkalmazott hegyek görbületi sugara  $\sim 2,5 \mu\text{m}$ , a pásztázás során a felületre kifejtett erő  $\sim 30 \mu\text{N}$ .

#### *3.2.4.5. Pásztázó elektronmikroszkóp (SEM)*

Az ablált tablettákat SEM készülékkel (Hitachi, S-4700, Hitachi Scientific Ltd., Japán) vizsgáltuk. A méréseket 30-5000-es nagyítás mellett, 10,0 kV gyorsítófeszültség és 1,3-13 MPa légnyomás alkalmazásával végeztük.

#### *3.2.4.6. Raman spektroszkópia*

A lézerrel kezelt minták Raman spektrumát Thermo Fisher DXR diszperzív Raman spektrométerrel (Thermo Fisher Scientific Inc., MA, Egyesült Államok) rögzítettük, CCD kamera és 780 nm hullámhosszú diódalézer használatával. A Raman méréseket 4 mW (Ibu), 6mW (EudrC), 12 mW (E-L30 D55, SNC-P, SPW-R, SPW-W, SPW-G) és 24 mW (SNC-G) lézerteljesítmény mellett végeztük 25  $\mu\text{m}$ -es rekesz szélességgel. Az adatgyűjtéshez az OMNIC 8 szoftvert használtuk, és kozmikus sugárzás, illetve fluoreszcencia korrekciót alkalmaztunk. Az adatokat Spectragryph optikai spektroszkópiai szoftverrel (Version 1.2.15 2020, F. Menges, Németország) értékeltük ki.

#### *3.2.4.7. Termoanalitikai vizsgálatok (TGA)*

A minták termoanalitikai vizsgálatát TGA/DSC1 (Mettler-Toledo GmbH, Svájc) készülékkel végeztük. A nitrogén atmoszférában 25 °C és 500 °C között végzett mérések során alkalmazott fűtési sebesség 10 °C/perc volt. A 40  $\mu\text{l}$  térfogatú alumínium mintatartóba  $5 \pm 1$  mg mintát mértünk. A TG-görbét a Mettler-Toledo STAR° szoftverrel értékeltük ki.

#### *3.2.4.8. Tömegspektrometria (MS)*

A bevonóanyag bomlástermékeit a TG műszerhez kapcsolódó ThermoStar TM GSD 320 (Pfeiffer Vacuum, Németország) tömegspektrométerrel határoztuk meg nitrogén atmoszférában. A TG és a tömegspektrométer közötti kapcsolatot fűthető szilícium-dioxid kapilláris biztosítja 120 °C-on. A kiértékeléshez Quadera szoftver SEM MID-t használtunk.

#### *3.2.4.9. Dezintegrációs vizsgálatok*

A dezintegrációs vizsgálatok során a tablettákat az Európai Gyógyszerkönyv szabványa szerint vizsgáltuk ZT71 (Erweka GmbH, Németország) típusú készülékkel, először 900 ml mesterséges, enzimmentes gyomornedvben (pH = 1,22), majd 2 óra elteltével a közeget mesterséges bélnedvre (pH = 6,82) cseréltük.

#### *3.2.4.10. Kioldódási vizsgálatok*

Az Európai Gyógyszerkönyv szabványainak megfelelően, a kódolt tablettákból, felszabaduló hatóanyag kinetikáját DT 700 (Erweka GmbH, Németország) készülékkel vizsgáltuk. Forgókosaras módszert alkalmaztunk, ahol a forgási sebesség 100 rpm volt, a kioldóközeg 900 ml mesterséges enzimmentes gyomornedv volt (pH = 1,22) 2 órán keresztül, majd ezt 900 ml foszfát pufferre cseréltük (pH = 6,82) további 1 órán keresztül, testhőmérsékleten ( $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ ).

A hatóanyagtartalmat Genesys 10S UV-VIS spektrofotométerrel (Thermo Fisher Scientific Inc., MA, Egyesült Államok) határoztuk meg 222 nm hullámhosszon. Négy tablettát vizsgáltunk, a mintákat a 120.-ik percben vettük ki a gyomornedvből, majd a bélnedvbe való áthelyezés után az 5., 10., 15., 30., 45. és 60.-ik percben mértük a kioldódási értékeket.

## 4. EREDMÉNYEK ÉS DISZKUSSZIÓ

### 4.1. A kódolandó gyógyszerforma kiválasztása

Ph.D. munkám során a tablettá formát választottuk a kódoláshoz, mert egyszerű használata miatt ez a leggyakrabban használt gyógyszerforma, rengeteg visszaélés történik velük, viszont tárolásuk során fizikailag és kémiaailag stabilak, ami megkönnyítette számunkra a vizsgálatot.

### 4.2. A jelöléshez használt eszköz kiválasztása

A gyógyszerek megkülönböztetésére számos lehetőség áll rendelkezésre, így a kódolás módszerének megválasztása során több szempontot vettünk figyelembe. Alacsony költsége miatt a tintasugaras nyomtatás az egyik leggyakoribb jelölési módszer, melynek azonban vannak hátrányai. Száradási időre van szükség, melyet befolyásolhat a helyiség hőmérséklete és páratartalma, továbbá a nyomtatás során szükség van egy tintatartályra, valamint sok esetben a nyomtatófej és a minta érintkezésére, melyek szennyeződési források lehetnek. A gyors gyártósoroknak nagy nyomtatási sebesség igénye van, ami a képminőség romlásához vezethet, kockáztatva a kódok olvashatóságát. A nyomtatás folytonosságához fontos a tinta megfelelő viszkozitása és felületi feszültsége. A tabletták felületi érdessége is befolyásolhatja a nyomtatást, nem megfelelő érték esetén foltok keletkezhetnek vagy elmosódhat a jel. A tintához gyakran használnak szerves oldószert, amely káros a dolgozók egészségére és a környezetre.

Jelen tanulmányban a jelöléshez a lézeres ablációt választottuk, mivel ez egy érintésmentes módszer, mely kiküszöböli a nyomtatási technológiák hátrányait, pl. a kontakt szennyeződés problémáját, és lehetővé teszi a tabletták hitelesíthetőségét.

### 4.3. A lézerek kiválasztási kritériumai

A lézerek kiválasztásakor a cél a minél többféle típus összehasonlítása volt, hogy széleskörű áttekintést kapjunk az eltérő lézerek gyógyszerre gyakorolt hatásairól. A folyamatos üzemmódú félvezető (dióda) lézer különböző hullámhosszon működik, és fototermikus hatás révén ablál. Az impulzusüzemű excimer lézer fotokémiai ablációval kíméletesebb hatást gyakorol az anyagra, azonban a funkcionálásához gázkeverék szükséges (általában nemesgáz vagy halogenidek), emiatt magas az üzemeltetési költsége. A közeli infravörös femtoszekundumos lézer magas hullámhosszon működik, impulzusa ultrarövid, ezért a hőhatása elhanyagolható, és az anyageltávolítás során nem, vagy csak kis mértékű termikus károsodást okozhat. Előnye, hogy nagyon finom struktúrák létrehozására képes, pontosan állítható, gyors és nagy tisztaságú. A vizsgálat előrehaladtával kiderült, hogy bizonyos lézerek káros hatással vannak a mintánkra, ezért ezt a szempontot is figyelembe kellett venni.

### 4.4. A lézerezéshez szükséges bevonatok alkalmazási módjának meghatározása

A tabletták lézeres kódolásakor előfordulhat, hogy a jelölendő tabletták nem rendelkeznek bevonattal, ilyenkor legalább egy színes réteget kell felvinni a gyógyszerre, hogy a lézeres abláció a felületen elvégezhető legyen. Azokban az esetekben, amikor a tabletták színes bevonattal rendelkeznek, például a jobb lenyelhetőség vagy a könnyebb azonosítás érdekében, ez a réteg megjelölhető. Viszont, amennyiben a terápiás hatás érdekében funkcionális bevonatra



van szükség, akkor egy további réteget kell felvinni a kódoláshoz, azt abláljuk le, hogy megmaradjon az eredeti funkcionális bevonat szerepe.

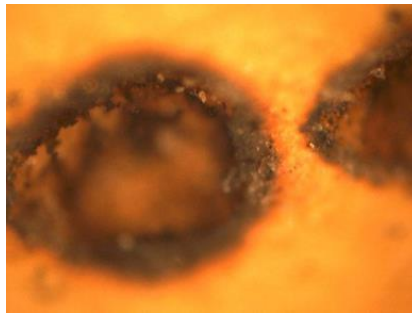
A vizsgálat végső terve, hogy a tabletta felületére két különböző színű bevonatot viszünk fel, egy gyomorsav ellenálló funkcionálisat és egy másodikat, a jelölésre szolgálót. A felső filmréteg lézeres megmunkálását követően kirajzolódik a kód, amit bárki hitelesíthet, aki rendelkezik okostelefonra telepített megfelelő alkalmazással.

#### 4.5. Lézeres abláció különböző lézerekkel

A következőkben szeretném sorra bemutatni a különböző lézerekkel végzett vizsgálatokat.

##### 4.5.1. Nd: YAG lézer

A preformulációs vizsgálatokat eredeti, gyári tablettákon kezdtük, egy olcsó, széles körben használt, pulzáló Nd: YAG lézerrel. Mivel a beavatkozás során megégtek a bevonatok, ezt az eszközt nem alkalmaztuk a további kutatásaink során. A kezelés eredményét az 1. ábra mutatja be. A jelenség azzal magyarázható, hogy a hosszabb hullámhossz (1064 nm) miatt nagyobb a hőhatása, ami termikus bomláshoz vezethetett.



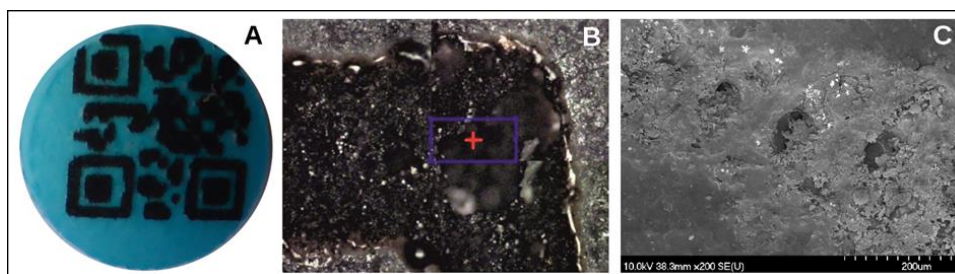
1. ábra. Nd: YAG lézerrel kezelt gyári tabletta.

##### 4.5.2. Félvezető lézer

Ezután egy félvezető (dióda) lézert választottunk, mely viszonylag kis méretű, alacsony költségű, folyamatos üzemmódú, fototermikus hatású, gyors, megbízható és különböző hullámhosszokon is működik. Ezzel a készülékkel QR-kódot vittünk fel a tablettára.

##### 4.5.2.1. A félvezető lézerrel kezelt EudrC bevonat

A félvezető lézerrel kezelt tabletta fényképe a 2A ábrán található, mikroszkópos képe pedig a 2B-n. A lézersugár befeketítette a bevonatot, valószínűsíthető, hogy ezek égési nyomok.

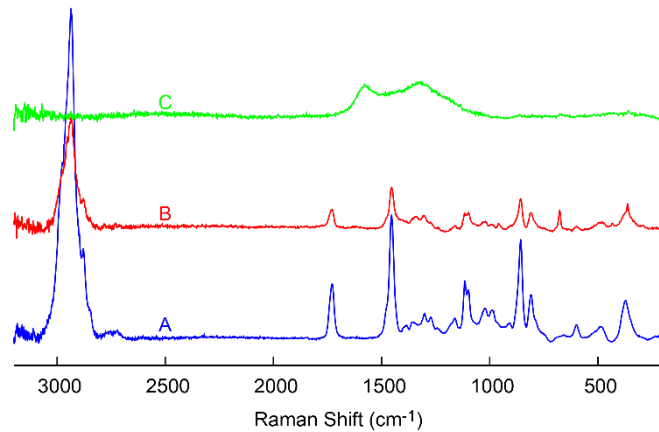


2. ábra. Félvezető lézerrel kezelt EudrC bevonatú tabletta. A: Fénykép a lézerezett tablettáról, B: mikroszkópos kép, C: SEM felvétel (nagyítás: 200×).

A SEM felvétel (2C ábra) azt mutatja, hogy a lézer a kezelés során jelentős károsodást okozott a bevonat szerkezetében, számos helyen égési nyomok és 200  $\mu$ m-enként lyukak láthatóak,

amelyek körül hólyagosodás, hópehelyszerű kristályok, és átkristályosodás nyomai figyelhetők meg. Ezek lehetnek vízvesztés vagy a bevonóanyag megolvadásának következményei.

A Raman vizsgálatok kimutatták, hogy a félvezető lézerrel kezelt EudrC film (3. ábra, C görbe) spektruma a kezeletlen film spektrumához (3. ábra B görbe) képest teljesen megváltozott, lesimult. Feltételezhető, hogy ez a 2. ábrán látható roncsolódás eredménye.



3. ábra. Raman spektrumok. A: EudrC diszperzió, B: EudrC kezeletlen filmje, C: EudrC félvezető lézerrel kezelt filmje.

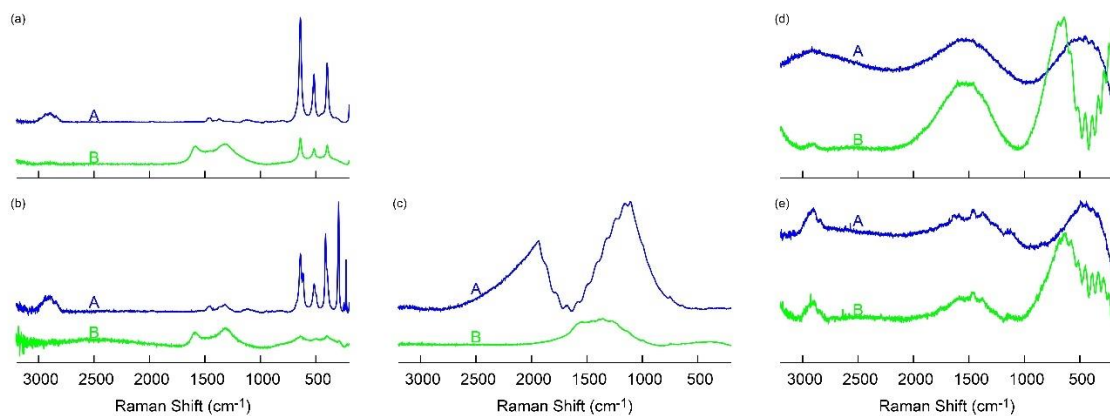
#### 4.5.2.2. Félvezető lézerrel kezelt Sepifilm bevonat

A félvezető lézer olcsósága és könnyű használhatósága miatt érdemesnek találtuk a lézert más összetételű anyagokon is tesztelni, annak ellenére, hogy az eddigi eredmények nem voltak biztatóak. Tekintettel a természetes anyagok iránti növekvő keresletre, olyan HPMC alapú, kész bevonatokat választottunk, amelyeket természetes színezékekkel színezték (Sepifilm™ Naturally Colored coatings), illetve összehasonlításképpen megvizsgáltuk a HPMC hagyományos színezéket tartalmazó bevonatait is (SPW-G, SPW-R és SPW-W).



4. ábra. Félvezető lézerrel kezelt Sepifilm bevonófilmek fényképei. A: SPW-W, B: SPW-R, C: SPW-G, D: SNC-P, E: SNC-G.

A kísérleteket szabad filmekkel végeztük, melyeken a lézerezés helyén feketedés (4ABC ábra), illetve a bevonatok színének elváltozása (4DE ábra) látható. A kezelt felületen bekövetkező változások természetének tisztázása érdekében Raman vizsgálatokat végeztünk.



5. ábra. Félvezető lézerrel kezelt filmbevonatok Raman spektrumai. (a): SPW-W, (b): SPW-R, (c): SPW-G, (d): SNC-P, (e): SNC-G (A: eredeti, B: félvezető lézer).

A szabad filmek és a lézerrel kezelt filmek spektrumait az 5. ábra foglalja össze. A természetes színezékeket (pl. gyümölcsök, algák kivonatait) tartalmazó bevonatok (SPW-G SNC-P, SNC-G), amelyeknek nem ismert a pontos összetétele, megnehezítik az elemzést, mivel a mérés során erős fluoreszcenciát mutatnak (5CDE ábra). A félvezető lézerrel kezelt filmek spektrumai minden esetben megváltoztak, amiből arra következtethetünk, hogy az elváltozásokat a természetesen és a hagyományosan színezett bevonatokban egyaránt, a félvezető lézer okozta.

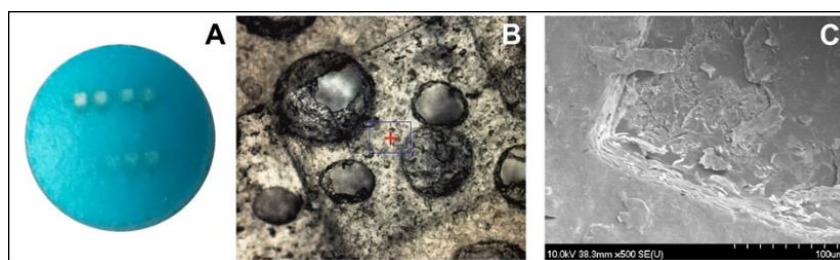
A továbbiakban olyan lézereket teszteltünk, amelyeknél az abláció során a hőhatás elmarad.

#### 4.5.3. ArF 193 nm-es excimer lézer

Az irodalmi adatok alapján az UV excimer lézer fotokémiai ablációval működik, így elhanyagolható a hőhatása, és a kódolás során minimális a minta bomlása.

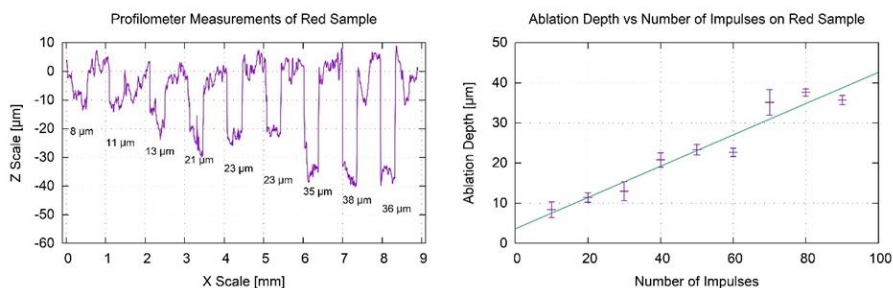
##### 4.5.3.1. ArF lézerrel kezelt EudrC bevonat

A kísérletet az előző vizsgálathoz hasonlóan, EudrC bevonattal kezdtük. A besugárzás során négyzet alakú maszkot használtunk, amely 1 mm<sup>2</sup>-es négyzet alakú ablációs lyukat eredményezett. Vizsgáltuk a különböző impulzusszámok hatását a bevonófilmre. A négyzet alakú "lenyomat" mikroszkópos felvétele a 6B ábrán, a SEM képe a 6C ábrán tekinthető meg, ahol nem látható nagyobb roncsolódás, és a film szerkezete viszonylag ép.



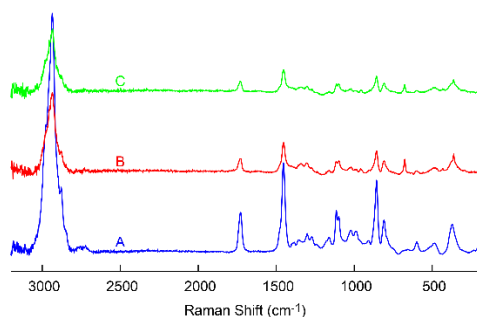
6. ábra. ArF lézerrel kezelt EudrC bevonatú kék tabletta. A: Fénykép, a négyzet alakú ablációs lyukakról, a bal alsótól jobbra: 10, 20, 30, 40, fenn jobbról balra: 50, 60, 70, 80 impulzusszám, B: mikroszkópos felvétel 1 ablációs mélyedésről, C: SEM kép (500×nagyítás).

Az ablált mélyedések kiterjedését felületi profilométerrel mértük, az eredmény a 7. ábrán látható. A bal oldali ábra görbéje a növekvő impulzusszámú lyukak mélységét mutatja egy piros tabletta felületén. A jobb oldali ábrán látható illesztett egyenes, közel lineáris összefüggést mutat az alkalmazott impulzusszám és az ablált terület mélysége között.



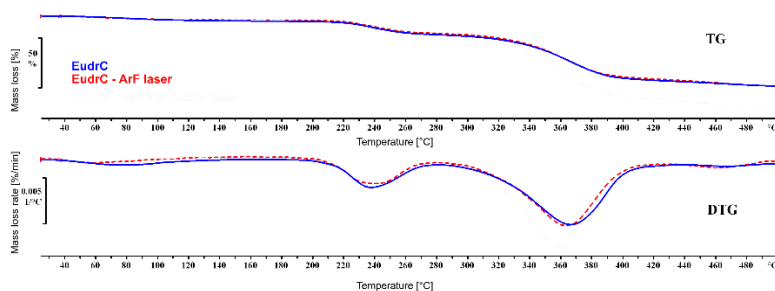
7. ábra. A piros EudrC bevonatú tablettán lévő ablált lyukak elemzése profilométerrel. Bal: A görbe a növekvő impulzusszámmal létrehozott ablációs lyukak mélysége. Jobb: Közel lineáris összefüggés az alkalmazott impulzusszám és az ablációs mélység között.

A Raman spektroszkópia eredménye szerint nem volt jelentős különbség az eredeti filmről (8. ábra B görbe) és az ArF lézerrel kezelt EudrC filmről (8. ábra C görbe) készített spektrumok között.



8. ábra. Raman spektrumok. A: EudrC diszperzió, B: az EudrC szabad filmje, C: az EudrC ArF lézerrel ablált filmje.

A termoanalitikai vizsgálatok alapján pedig ugyanezen 2 minta TGA és DTG görbéi (9. ábra) együtt futnak, ami szintén azt jelzi, hogy az anyag szerkezete nem változott a lézerezés során.



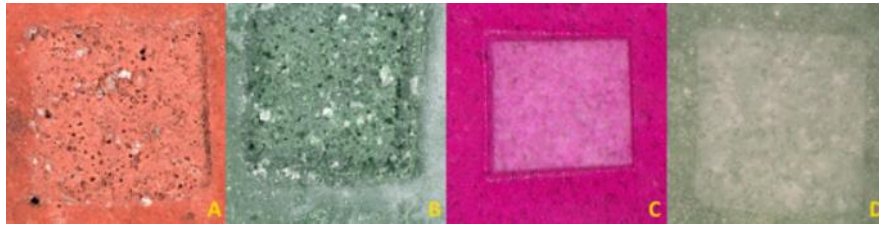
9. ábra. A termoanalitikai vizsgálat TG és DTG görbéi. Az EudrC film, és az EudrC film ArF excimer lézerrel kezelve.

Az eredményeket figyelembe véve megállapítható, hogy az ArF lézerrel kezelt EudrC bevonaton nem észleltünk kémiai elváltozásokat.

#### 4.5.3.2. ArF lézerrel kezelt Sepifilm bevonat

Az ígéretes eredmények után a lézert a HPMC alapú bevonatokon is megvizsgáltuk. A négyzet alakú maszk használtával jelentős különbséget észleltünk: a SPW-R és SPW-G bevonatokban. Fehér és fekete részecskék jelentek meg az ablációs négyzetben, amelyek a 10AB ábrán

láthatóak. Ezt a jelenséget korábban nem láttuk a félvezető lézerrel kezelt felületeken (4. ábra), és a természetes színű SNC-P és SNC-G bevonatokon sem figyelhető meg (10CD ábra).

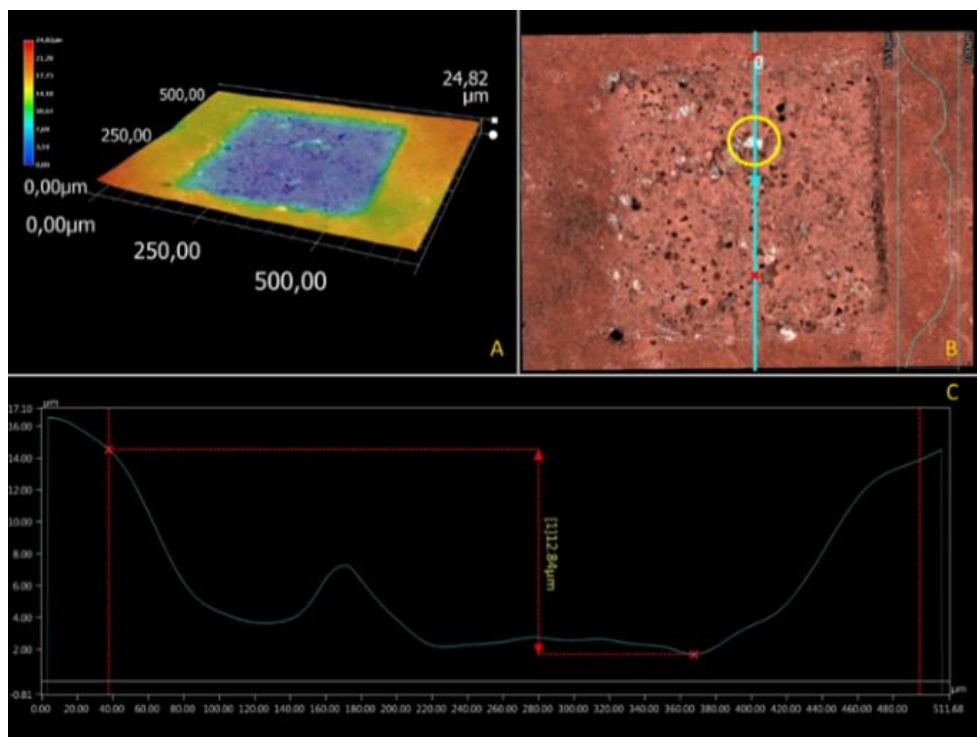


10. ábra. ArF lézerrel kezelt filmek. A: SPW-R, B: SPW-G, C: SNC-P és D: SNC-G.

A hagyományos színezéket tartalmazó bevonatok (SPW-R és a SPW-G)  $\text{TiO}_2$ -t és talkumot tartalmaznak a jobb fedés érdekében, míg az új, természetes színezékkel festett filmekben nincsenek jelen a szóban forgó segédanyagok.

Minden anyagnak megvan a maga jellegzetes ablációs küszöbértéke, az a minimális lézerenergia, amely az egy anyagnak a másik felületéről történő eltávolításához szükséges. Ez az érték az anyagra, a lézer típusára, az ablációs módszerre, valamint a hullámhosszra és az energiasűrűségére jellemző. Laude és munkatársai vizsgálataiban a talkum ablációja  $250 \text{ mJ/cm}^2$ -es energiasűrűség mellett  $248 \text{ nm}$ -es hullámhosszon kezdődött, így valószínű, hogy a lézeres kezelés során a talkum távozott. A  $\text{TiO}_2$  ablációja nagyobb energiasűrűséget igényel, mint a bevonóanyag többi összetevője esetében, és nagyobb energiasűrűség igényel, mint amit az ArF lézer biztosítani tud. Jelen esetben a lézert  $193 \text{ nm}$  hullámhosszon és  $444 \text{ mJ/cm}^2$  energiasűrűséggel alkalmaztuk, míg irodalmi adatot a  $\text{TiO}_2$  ablációs küszöbértékéről  $248 \text{ nm}$  hullámhosszon és  $1,44 \text{ J/cm}^2$  vagy  $910 \text{ mJ/cm}^2$  energiasűrűségen találtunk. A jelenlegi vizsgálatban a küszöbérték a  $\text{TiO}_2$  ablációs küszöbértéke alatt volt, és nem volt elegendő annak eltávolításához. A  $\text{TiO}_2$  jelenléte megnehezíti a precíz kódolást az ArF lézer esetében, mivel az ottmaradó részecskék korlátozhatják a 2D kód felismerését.

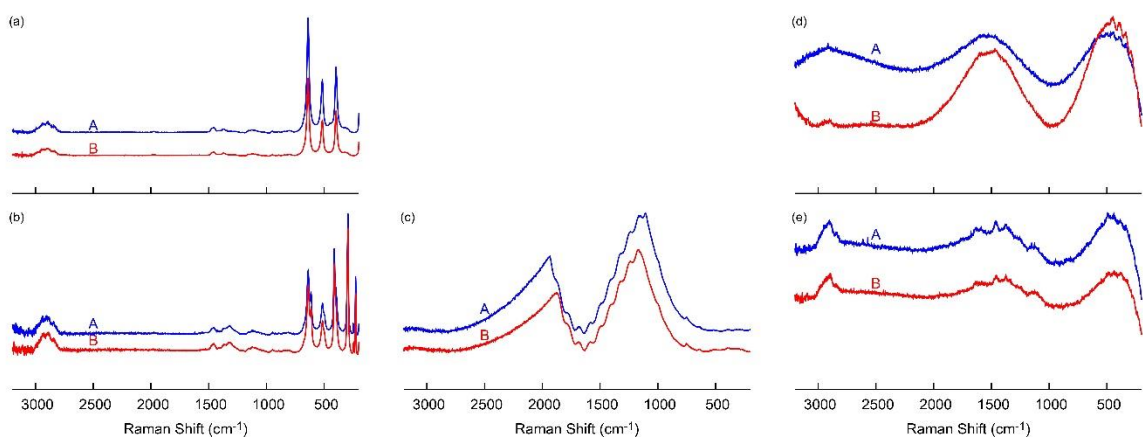
Az irodalmi adatok szerint a  $\text{TiO}_2$   $248 \text{ nm}$  hullámhosszúságú KrF lézerrel történő besugárzása fehérről sötétkékre történő színváltozást idézett elő, azaz a kristályszerkezet anatázból rutillá alakult át. Kato és munkatársai  $\text{TiO}_2$  tartalmú filmbevonatot Nd:YVO4 UV lézerrel ( $355 \text{ nm}$  hullámhossz) jelöltek, úgy, hogy a film színe fehérről szürkére változott azokon a helyeken, ahol a lézernyaláb  $\text{TiO}_2$ -t ért. Feltételeztük, hogy jelen esetben a 10AB ábrán látható fehér és fekete pontok is a lézerrel besugárzott  $\text{TiO}_2$ -dal hozhatók összefüggésbe.



11. ábra. ArF lézerrel kezelt SPW-R bevonat 3D mikroszkópos elemzése. A: 3D felületi grafikon, B: az ablációs lyuk, a fehér  $\text{TiO}_2$ -t sárga kör jelöli, C: profilelemzés.

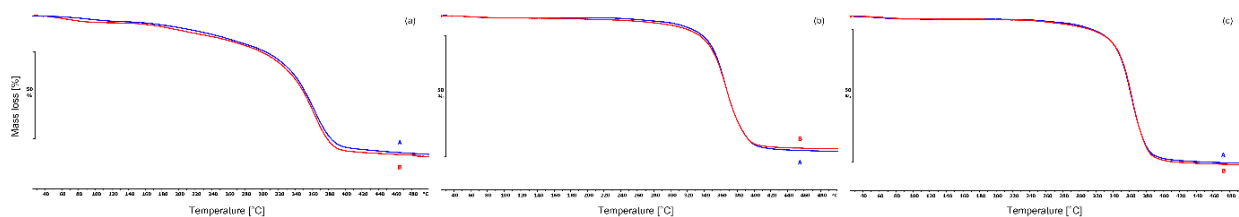
A visszamaradó  $\text{TiO}_2$  részecskék mérete az ablációs mélység közel fele is lehet, amint az a 3D mikroszkópos mérésekből látható (11. ábra). A kijelölt vonal, áthalad az ablációs lyukon (11B ábra), és egy  $\text{TiO}_2$  részecskén. Az ablációs lyuk megfelelő mérési profilja a 11C ábrán látható.

A félvezető lézerehez hasonlóan itt is Raman spektroszkópiával vizsgáltuk, hogy történt-e kémiai változás a lézerezés során. A fluoreszcencia ebben az esetben is zavarta a mérést. A 12. ábrán látható, hogy a kezeletlen és a lézerezett filmek spektrumai minden esetben együtt futnak, így megállapítható, hogy az ArF lézer nem okozott jelentős változást a bevonatokban.



12. ábra. Az eredeti filmek és az ArF lézerezett filmek Raman spektrumai. (a): SPW-W, (b): SPW-R, (c): SPW-G, (d): SNC-P, (e): SNC-G (A: eredeti, B: excimer lézerezett).

Az egyes mintatípusokon TG-vizsgálatot végeztünk (13. ábra). Látható, hogy a lézerrel jelölt filmek TG görbéi együtt futnak az eredeti, kezeletlen film görbéivel.



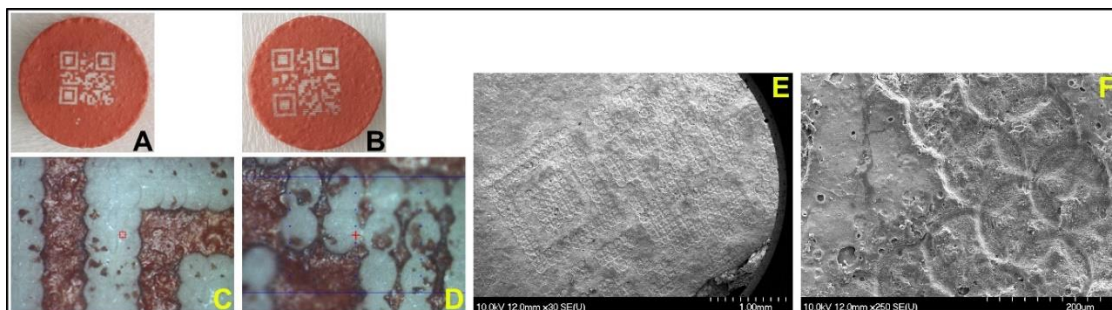
13. ábra. A kezeletlen Sepifilm és az ArF lézerrel kezelt filmek TG görbéi. (a): SNC-P, (b): SPW-W, (c): SPW-R (A: eredeti, B: ArF lézerezett).

A mérési eredmények alapján megállapítható, hogy az ArF lézer megfelelő eszköz lehet a bevonatok jelölésére, mivel a kezelt filmekben nem okozott szerkezeti károsodást. Azonban ennek a lézernek a hullámhossza nem elegendő a  $\text{TiO}_2$  részecskék eltávolításához, ami a természetes színezékekkel festett anyagokra korlátozza a használatát.

A további vizsgálatokhoz olyan lézert kerestünk, amely megfelelő paraméterekkel rendelkezik a  $\text{TiO}_2$  eltávolításához.

#### 4.5.4. KrF lézer (248 nm)

Mivel számos bevonat tartalmaz  $\text{TiO}_2$ -t, az ArF lézer használata nagyban korlátozódna. A probléma megoldására a magasabb hullámhosszú (248 nm) KrF lézert választottuk, mivel az előző vizsgálatok alapján, bebizonyosodott, hogy az excimer lézer biztonságos a bevonatra nézve, az irodalmi adatok szerint pedig a  $\text{TiO}_2$  ablációs küszöbe 248 nm hullámhossz alatt van. Ez alkalommal hatóanyagtartalmú tablettákat vizsgáltunk, 2 réteg bevonattal, melyekre egész QR-kódot vittünk fel. A  $\text{TiO}_2$  részecskék teljes mértékben eltűntek a lézerezés során, és nem zavarták a dekódolást.

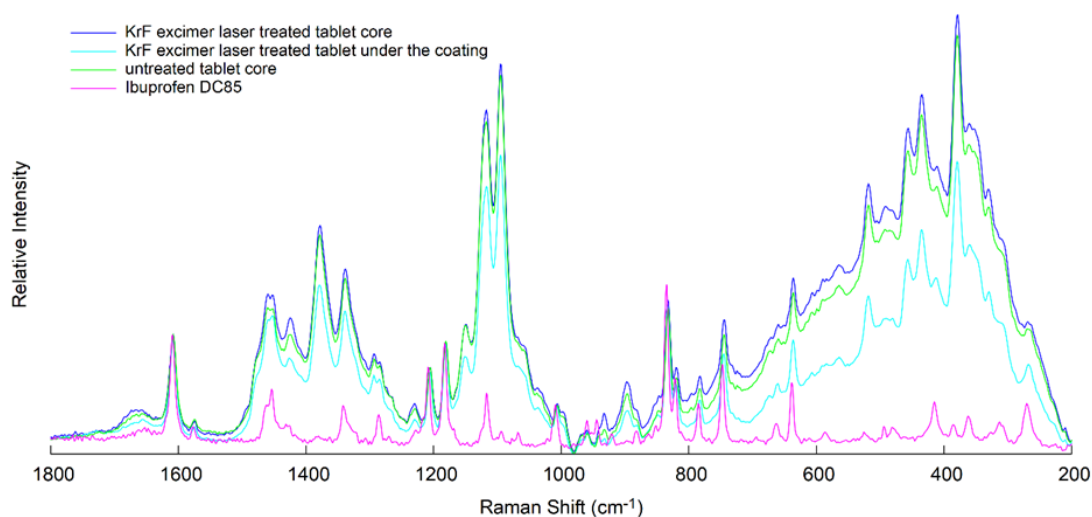


14. ábra. KrF lézerrel kódolt tabletta. A: 4x4 mm QR-kód, B: 5x5 mm QR-kód, C: mikroszkópos kép a 4x4 mm-es kódról, D: mikroszkópos kép az 5x5 mm-es kódról, E: SEM kép, 30x-os nagyítás a 4x4 mm kódról, F: SEM kép, 250x-es nagyítás a 4x4 mm kódról.

A 14D. ábrán jól megfigyelhető, hogy az 5x5 mm-es QR-kód pontokból áll. Mivel a kód rendelkezik hibajavító képességgel, abban az esetben is helyre tud állítani hiányzó adatokat, amikor az abláció nem tökéletes. Az ablálás során fokozottan ügyelni kell arra, hogy ne fúrjuk át a funkcionális E-L30 D55 réteget. Az ablációs mélység szabályozható az impulzusok számának vagy az energiasűrűség változtatásával, ami lehetővé teszi a bevonatrétegbe való behatolási mélység pontos beállítását. A KrF lézerrel 1,5, illetve 2 órát vett igénybe egy kód létrehozása attól függően, hogy volt-e átfedés a lyukak között vagy sem. Az átfedett lyukakkal szebben kirajzolódik a QR-kód, így biztosabb a kód hitelesíthetősége (14A. ábra), de időigényesebb. A kevesebb lövés elmosódottabb képet eredményez, de gyorsabb a művelet, ami fontos szempont az iparban, így meg kell találni a megfelelő arányt.

A KrF lézerrel történő bevonat eltávolítása következtében, a SEM képek alapján (14EF ábra), csak fizikai változás figyelhető meg a szerkezetben, nem látható kémiai elváltozás jele.

Annak megállapítására, hogy történt-e lézer által indukált változás a hatóanyagban, Raman méréseket végeztünk a felezett tablettákon, 10 ponton közvetlenül a lézerezett bevonat felülete alatt, 10 ponton a lézerezett tabletták magjában, és a kezeletlen tabletta magjából vett 10 ponton. Minden ponton 10 spektrumot átlagoltunk, majd az Ibu spektrumának  $1604\text{ cm}^{-1}$  csúcsára normalizáltunk, és összehasonlítottuk őket az Ibu spektrumával, ami a 15. ábrán látható.



15. ábra. A KrF lézerrel kezelt, illetve a nem kezelt helyekről felvett, átlagolt és normalizált Raman spektrumok, a kezeletlen tabletta magjának spektruma és az Ibu spektrum.

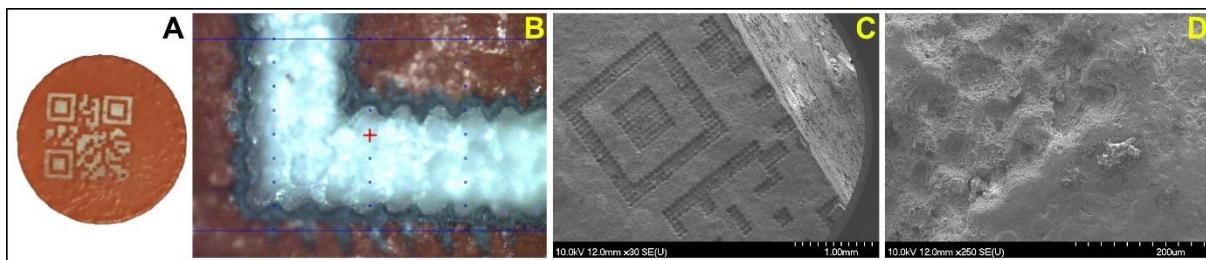
Nem tapasztaltunk jelentős különbséget a lézerrel kezelt területről és a kezeletlen területről vett spektrumok között. Az Ibu-ra legjellemzőbb csúcsok minden spektrumban jelen vannak. A megfigyelt csúcsintenzitás különbségek a tablettában lévő anyagok relatív inhomogenitásának tulajdoníthatók, attól függően, hogy mennyire volt a vizsgált terület Ibu-ban gazdag. Megállapítható, hogy a kódolás után nem volt megfigyelhető kémiai szerkezet megváltozására utaló változás.

#### 4.5.5. Ti:Sa femtoszekundumos lézer

Az utolsóvizsgálat során egy közeli infravörös (800 nm), rövid impulzusú femtoszekundumos lézert teszteltünk. A feltételezés az volt, hogy ha az impulzus ultrarövid, akkor hőátadásra nincs idő, így a hőhatás elhanyagolható, és az anyag eltávolítása során nem, vagy csak kevés kémiai, illetve termikus károsodás következhet be. Mivel a készülék magas hullámhosszon működik, alkalmasnak kell lennie a  $\text{TiO}_2$  eltávolítására is.

A 16. ábrán látható QR-kód felvitele körülbelül 10 percig tartott. A jelölési sebesség fontos tényezője a lézer ismétlési frekvenciája, mely a femto lézer esetén magas, 200 Hz, ami drámaian lerövidítette a jelölési eljárást az ArF lézerhez képest, ahol ez 1,5-2 órát vett igénybe.





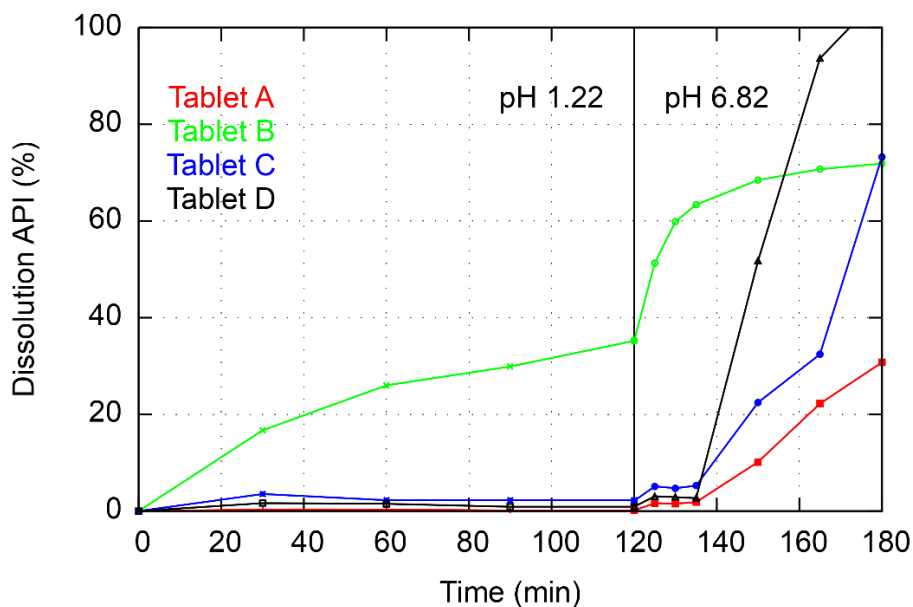
16. ábra. Femto lézerrel kódolt tabletta. A: szabad szemmel látható, B: mikroszkópos kép, C: SEM kép, 30× nagyítás, D: SEM kép, 250x nagyítás.

A 16CD ábrán látható különböző nagyítású SEM képeken a QR-kódot alkotó pontok jól elkülönülnek, a felületen csupán fizikai változás észlelhető. A femto lézer sem okozott jelentős károsodást a bevonat szerkezetében a kezelés során.

A dezintegrációs vizsgálat során mért 6 tabletta két órán belül nem dezintegrálódott a savban, csak a mesterséges bélnedvbe való átvitel után esett szét, ami megfelel az Európai Gyógyszerkönyv előírásainak, tehát az alsó, gyomorsav ellenálló bevonat nem sérült meg a beavatkozás során.

Bár az ablációs idő 10 percre csökkentése nagyszerű eredménynek tekinthető, ez még mindig hosszú idő a tabletták ipari méretű előállításához. Mindazonáltal fontosnak tartottuk, hogy a kísérlet folytatásaként megvizsgáljuk az kioldódási paramétereket, hogy megerősíthessük, hogy lehetséges a tablettát funkcionális bevonattal is ellátni, és ez nem károsodik a kódolási eljárás során.

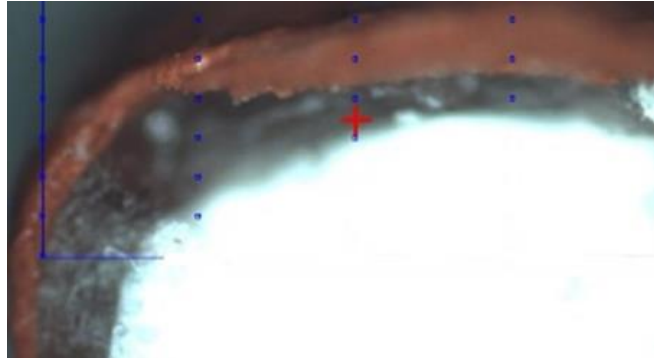
A 17. ábrán látható, hogy a vizsgált 4 tabletta közül a gyomornedvben, három maradt épen 120 percen keresztül. Az A, C és D tabletta esetében a feloldott hatóanyag mennyisége 0,15%, 2,12% és 0,92% volt, míg a B tabletta esetében 35,2% volt.



17. ábra. 4 bevont és lézerezett tabletta hatóanyag kioldódási görbéje

Ennek oka feltehetően az lehet, hogy a bevonás során idő-, és anyagtakarékossági okokból a kísérleti tablettákat placebo tablettákkal együtt vontuk be, és az eltérő geometriájuk miatt a

bevonás során nem keveredtek megfelelően. A tabletták bevonatvastagsága azonos tabletták esetében is változhat, ahogy azt M. Wolfgang és munkatársai megfigyelték bevonásaik során, ahol a bevonatvastagság sarzson belül 56,3  $\mu\text{m}$  és 86,9  $\mu\text{m}$  között változott. A szakirodalom azt is megerősíti, hogy a tabletták alakja a bevonat egyenletességét közvetlenül befolyásolja egy tablettán belül is.

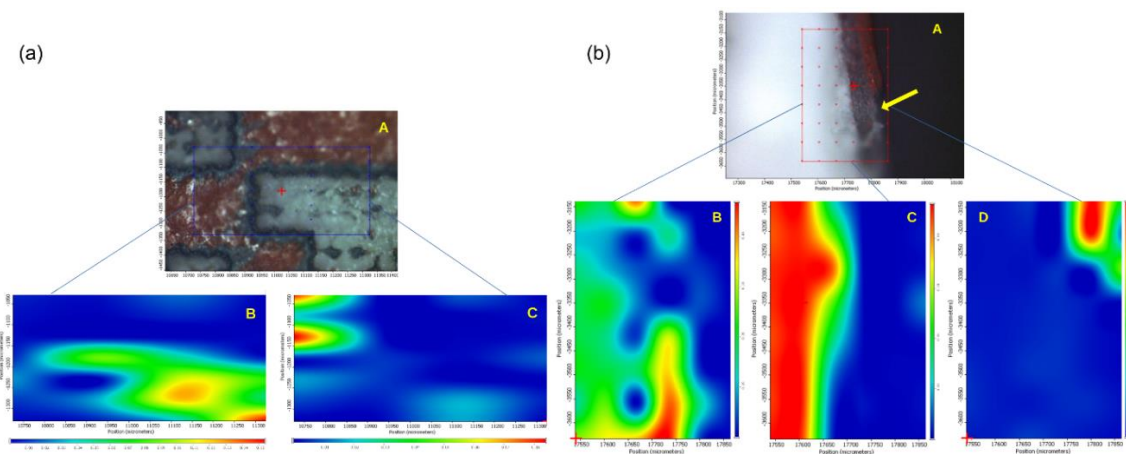


18. ábra. Kettős bevonatú tabletták bevonatának egyenetlen vastagsága, mikroszkópos kép.

A 18. ábrán látható mikroszkópos felvételen egy kettős bevonatú tabletták filmrétegei láthatóak, amely jól mutatja, hogy tablettán belül is széles tartományban változhat a bevonat vastagsága.

Jelen vizsgálatban feltételezhető, hogy a fent jelzett okok miatt, a B tabletták funkcionális bevonata vékonyabb volt, és a jelölés során megsérült. A tabletták foszfát pufferben történő kioldódási vizsgálatából megállapítható, hogy a gyógyszerkönyvi előírásoknak megfelelően, egy órán belül, megindult a kioldódási folyamat, a B tabletták esetében pedig ez már korábban, a savban megkezdődött.

A 19. ábra a femto lézerekkel kezelt tabletták felületének, illetve keresztmetszetének Raman térképezését mutatja be.

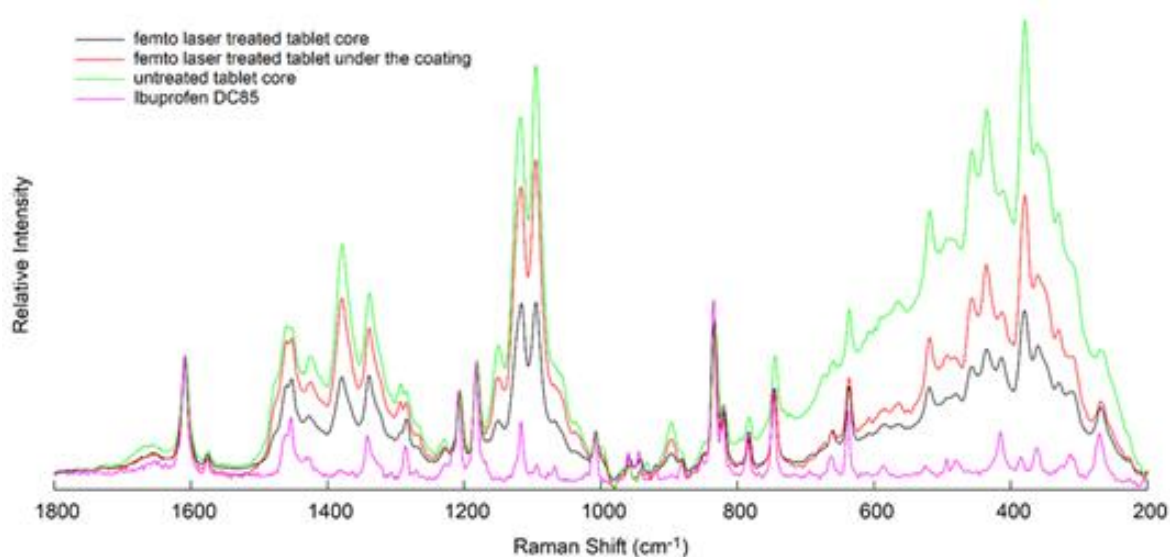


19. ábra. (a): Femto lézerekkel kezelt tabletták felülete. A: Mikroszkópos kép, B: E-L30 D55-re profilozott kémiai térkép, C: Ibu-ra profilozott kémiai térkép. (b): A femto lézerekkel kezelt tabletták keresztmetszeti képe. A: Mikroszkópos kép, a nyíl a lézerezés helyét, azaz a hiányzó piros bevonatot jelzi. A BC és D képeken kémiai térkép látható, melyből B: E-L30 D55-re profilozott, C: Ibu-ra profilozott, D: SPW-R -re profilozott.

A 19(a)B. ábrán az E-L30 D55 látható a lézerekkel kezelt területeken, míg a 19(a)C. ábrán a meleg színek az Ibu hatóanyagot jelzik, ami azt jelenti, hogy vagy nem volt egyenletes a bevonat

vastagsága, és ezért a lézer elérhette a tablettá magját, vagy a bevonás során a hatóanyag behatolt a még nedves bevonatba. A 19(b)C ábrán a profilozásból az látható, hogy az Ibu nagyrészt a tablettamagban található, de ugyanezen a képen megfigyelhető, hogy a belső bevonat területe zöld, ami azt bizonyítja, hogy az Ibu a tablettamagból részben átvándorolt az E-L30 D55-filmbe. A szakirodalom szerint ilyen migráció előfordulhat a bevonási folyamat során, ha a bevonat vizes alapú.

A femto lézerrel kezelt tabletták törési felületén is végeztünk Raman méréseket, hogy megállapítsuk, történt-e változás a hatóanyagban. A spektrumok a 20. ábrán láthatóak.



20. ábra. A femto lézerrel kódolt-, illetve kódolatlan helyekről vett átlagolt és normalizált Raman spektrumok, a kezeletlen tablettamag spektrumai és az Ibu spektrum.

A KrF lézerrel kezelt minták eredményéhez hasonlóan, a femto lézer esetében sincs jelentős különbség a kezelt és a kezeletlen területekről vett spektrumok között, és az Ibu-ra legjellemzőbb csúcsok is jól láthatóak. Az eltérő csúcsintenzitások ez esetben is a hatóanyag nem egyenletes eloszlásának tulajdoníthatók, attól függően, hogy a vizsgált területen mennyi Ibu volt.

Megállapítható, hogy az ablációs folyamat során nem történt kémiai szerkezeti változás.

## 5. ÖSSZEFOGLALÓ

A kutatásom célja egy a gyógyszerhamisítás ellen alkalmazható, új, hatékony, egyedi jelölési mód kidolgozása volt. Ötféle lézer esetében vizsgáltuk, hogy a gyógyszerben milyen változás következik be a lézersugár hatására.

- A kódoláshoz a tablettá gyógyszerformát választottuk, mivel használatuk széles körű, és fizikailag-kémiaailag stabilak.
- A kódolás eszközüül a lézert választottuk, mivel ez egy érintésmentes módszer, így minimálisra csökkenthető a kontakt szennyeződés.

- A lézerek kiválasztásakor a cél az volt, hogy összehasonlítsunk különböző típusú eszközök hatékonyságát az ablálás során, és általános áttekintést kapjunk a gyógyszerre gyakorolt hatásokról. A vizsgálat előrehaladtával kiderült, hogy bizonyos lézerek ártalmas hatással vannak a mintára, ezért olyan készüléket kellett keresni, amelyek nem okoznak változást az anyagban.
- A lézeres ablálás során elengedhetetlen annak figyelembevétele, hogy a tablettán szükségszerű legalább egy bevonat jelenléte. Minimum egy színes réteget abban az esetben is fel kell vinni a gyógyszerre, ha az már el van látva funkcionális bevonattal, mivel a 2D kód létrehozásakor a lézerral részleteiben eltávolítjuk a bevonatot, így kirajzolva a kódot a 2 eltérő színű réteg segítségével. A funkcionális bevonat sértetlenségét meg kell őrizni.
- Az előzetes kísérleteinkből világosan látszik, hogy a bevonóanyagok kiválasztásakor nagy gondot kell fordítani arra, hogy azok kompatibilisek legyenek a kiválasztott lézerral, például, hogy a lézer képes legyen eltávolítani a bevonat minden összetevőjét, esetünkben a  $\text{TiO}_2$ -t, hogy a visszamaradó fehér részecskék ne zavarják a 2D kód felismerését.
- Az optimális műszer kiválasztása és annak paraméterezése alapvető fontosságú a kódolásnál.

## 6. KÖVETKEZTETÉS ÉS GYAKORLATI HASZNOSSÁG

A tézisben bemutatott eredmények hasznos információval szolgálnak a lézeres gyógyszerjelölés esetében. Jelen kutatás a következő megállapításokhoz vezetett:

- A kutatómunka során három potenciális lézerral, 2 excimer lézerral (ArF és KrF) és femto lézerral valósult meg az ablálás az anyag minőségi változása nélkül a lézeres jelölés során.
- Megállapítottuk, hogy az UV 193 nm ArF excimer lézer felhasználhatósága a  $\text{TiO}_2$  mentes bevonatokra korlátozódik, mivel az ablációs küszöbértéke nem haladja meg ezen segédanyag ablációs küszöbértékét.
- A femto lézer nagyobb ismétlési frekvenciája, gyorsabb és hatékonyabb kódolást tesz lehetővé, ami kulcsfontosságú a tömeggyártásban. Továbbá az eredmények azt mutatják, hogy a femtoszekundumos impulzustartományban elérhető nagy csúcsteljesítménynek köszönhetően a hullámhossz már nem olyan kritikus paraméter, mint a nanoszekundumos vagy hosszabb impulzusok esetében. A termikus hatások elhanyagolhatóan alacsonyak a femtoszekundum tartományban még nagy teljesítmények mellett is. A lézerabláció termikus hatásai a hullámhossz vagy az impulzushossz csökkentésével elkerülhetők a jelenlegi tanulmány alapján.
- Az UV excimer lézer laboratóriumi felhasználású lézer, míg a femto és egyéb, közeli hullámhosszon működő lézerek az iparban is elterjedek, több-tíz-kHz, ill. MHz ismétlési frekvenciájú változatokban, amelyek már alkalmasak gyártósoron igényelt gravírozási sebesség kivitelezésére.
- Különböző bevonóanyagokat teszteltünk (Eudraguard Controll<sup>®</sup>, SEPIFILM<sup>™</sup> NATurally COLoured bevonószerek, Sepifilm<sup>™</sup> PW bevonórendszerek, Eudragit L30 D55<sup>®</sup>), és a tapasztalatok azt mutatták, hogy a bevonatok lézerral való megmunkálását nem csupán a bevonat típusa, hanem a lézer minősége és paraméterezése együttesen határozza meg.

## **A munka új eredményei/gyakorlati jelentősége**

Ahogy arra ez a Ph.D. munka is rávilágít, egy újszerű, fejlett jelölési technológiát fejlesztettünk ki a tanulmányban említett lézerekkel, kiemelve a femto lézert, mely potenciális megoldást jelent a gyógyszeripari vállalatok számára. Segítségével további lehetőségek nyílnak meg azoknak a gyártóknak a számára, akik szeretnék egy plusz védelmet a gyógyszerhamisítókkal szemben, illetve használhatják a személyre szabott gyógyszerek jelölésére is.

Megjegyzendő, hogy a módszer további fejlesztésre szorul, mindenképpen léptéknövelésre van szükség ahhoz, hogy ez a technológia képes legyen a nagy volumenű ipari gyártás kiszolgálására.

## AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

- 1) **Ludasi K.**, Oláh I., ifj. Regdon G., Gyógyszerhamisítás elleni védelem, modern gyógyszerazonosítási technológiák alkalmazása – I. rész, Gyógyszerészet, 2018, 62, 80-87
- 2) **Ludasi K.**, Oláh I., ifj. Regdon G.: Gyógyszerhamisítás elleni védelem, modern gyógyszerazonosítási technológiák alkalmazása – II. rész, Gyógyszerészet, 2018, 62, 140-147
- 3) **K. Ludasi**, T. Sovány, O. Laczkovich, B. Hopp, T. Smausz, G. Regdon Jr.: Unique laser coding technology to fight falsified medicines, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2018, 123,1-9 **Q1 IF:3,532**
- 4) **K. Ludasi**, T. Sovány, O. Laczkovich, B. Hopp, T. Smausz, G. Regdon Jr.: Comparison of conventionally and naturally coloured coatings marked by laser technology for unique 2D coding of pharmaceuticals, International Journal of Pharmaceutics, 2019, 570, 118665 **Q1 IF:4,845,**
- 5) **K. Ludasi**, O. Jójárt-Laczkovich, T. Sovány, B. Hopp, T. Smausz, A. Andrásik, T. Gera, Z. Kovács, G. Regdon Jr.: Anti-counterfeiting protection, personalized medicines – development of 2D identification methods using laser technology, International Journal of Pharmaceutics, 2021, 605, 120793 **Q1 IF:5,875(2020)**

## AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ ELŐADÁSOK

- 1) **K. Ludasi**, T. Sovány, O. Laczkovich, B. Hopp, T. Smausz, G. Regdon, jr.: Unique laser coding technology to fight falsified medicines, 7th BBBB International Conference on Pharmaceutical Sciences, Balatonfüred, Magyarország, 2017. október 5.-7., (poszter előadás)
- 2) **K. Ludasi**, O. Laczkovich, T. Sovány, B. Hopp, T. Smausz, G. Regdon jr.: Fighting Against Falsified Pharmaceuticals by 2D Laser Coding Technology in Case of Using Naturally Colored Polymer Film Coating, 12th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Regulatory Affairs, Szeged, Magyarország, 2018. szeptember 20.-22., (poszter előadás)
- 3) **Ludasi K.**: Lézeres technológiával a gyógyszerhamisítás ellen, SZTE Orvos- és Gyógyszerésztudományok doktori iskolák II. Ph.D. Szimpóziuma, Szeged, Magyarország, , 2018. november 30.
- 4) **K. Ludasi**, G. Regdon Jr., Anti-counterfeiting protection, development of modern drug identification technologies using laser technology, I. Symposium of Young Researchers on Pharmaceutical Technology, Biotechnology and Regulatory Science, Szeged, Magyarország, 2019. január 31.
- 5) **K. Ludasi**, G. Regdon Jr., Development of QR coded tablets for anti-counterfeiting of drugs by laser technology, II. Symposium of Young Researchers on Pharmaceutical Technology, Biotechnology and Regulatory Science, Szeged, Magyarország, 2020. január 23.-24.
- 6) **Ludasi K.**, Ifj. Regdon G, Gyógyszerhamisítás elleni védelem, modern gyógyszerazonosítási technológiák alkalmazása, „Hét Csillagos Gyógyszerész”, Kötelező Továbbképző Tanfolyam, SZTE, Szeged, Magyarország, 2016. november 19., 2017. május 27., 2017. november 18., 2018 május 26.-aktualizálva
- 7) **Ludasi K.**, Laczkovich O., Sovány T., Hopp B., Smausz T., ifj. Regdon G.: Védelem a gyógyszerhamisítás ellen, bevont tabletták egyedi kódolása lézerrel, II. Fiatal Technológusok Fóruma, MGYT Gyógyszertechnológiai Szakosztály, Budapest, Magyarország, 2019. április 10.
- 8) **Ludasi K.**, A gyógyszerhamisítás aktuális kérdései, „Hét Csillagos Gyógyszerész”, Kötelező Továbbképző Tanfolyam, Szeged, Magyarország, 2020.november 22., 2021. május 30. (online előadás)