

Meloxicam gyógyszerhatóanyag részecskeméret csökkentése impulzuszéres ablációval

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Nagy Eszter

Témavezető:

Prof. Dr. Hopp Béla

egyetemi tanár

Fizika Doktori Iskola
Optikai és Kvantumelektronikai Tanszék

Szegedi Tudományegyetem
Természettudományi és Informatikai Kar



Szeged
2023

1. ÖSSZEFOGLALÁS

1.1 Bevezetés

A gyógyszerek esetén az az optimális, ha a kívánt hatást minél gyorsabban, minél kisebb dózis felhasználása mellett fejtik ki és emellett minimalizálhatók a mellékhatások. A hatóanyag kifejlesztését követően segédanyagok hozzáadásával és gyógyszerformulálási technikák segítségével próbálják optimalizálni, forgalomba hozáshoz megfelelővé tenni a készítményeket. A Biofarmáciai Osztályozási Rendszer (Biopharmaceutical Classification System, BCS) besorolása alapján a forgalmazott gyógyszerhatóanyagok körülbelül 40%-a, míg a fejlesztés alatt állók 90%-a tartozik a vízben rosszul oldódó vegyületek közé [1]. Ez a hatóanyag fejlesztésben tapasztalható tendencia kihívást jelent a gyógyszeriparnak, hiszen a gyenge oldhatóság legtöbb esetben korlátozza a biológiai hasznosíthatóságot is.

A megoldási opciók közül igen elterjedtek a különféle részecskeméret csökkentő és amorfizáló eljárások. A szemcseméret redukálásával megnő az aktív felület, aminek köszönhetően általában javul az oldódási arány és a transzport karakterisztika, így az emberi sejtek gyorsabban fel tudják venni a hatóanyagot [2], [3], míg amorfizáció esetén a kristályrács hiányából adódó magasabb energiaállapotnak, a rendszeren belüli megnövekedett mobilitásnak a következménye a nagyobb oldhatóság [4].

Az impulzuslézeres abláció alkalmas arra, hogy tömbi anyagból mikro- és nanométeres méretű részecskéket állítsunk elő, melyek kristályossága is változhat a besugárzás hatására. Az abláció során a fókuszált lézerpulzus elnyelődik a megmunkálandó céltárgyban, aminek hatására a felületre merőlegesen anyagfelhő lép ki, ami elektronokat, ionokat, atomokat, molekulákat, olvadék cseppeket és szilárd részecskéket tartalmazhat [5]. Ezen elsődleges termékek mellett lehetnek másodlagos részecskék is, amik az abláció következtében létrejött lökéshullám céltárggyal való ütközésének hatására keletkeznek. A céltárgy optikai, termális és morfológiai tulajdonságai szignifikánsak a folyamat szempontjából. A lézerparaméterek és a kísérleti körülmények megfelelő megválasztásával szerves és szervetlen részecskék

előállítására egyaránt találhatunk példákat. [6] Az előállított részecskéket elsősorban kémiai összetétel szempontjából szükséges analizálni, hogy degradálódtak-e a besugárzás hatására, melléktermékek keletkeztek-e és ha igen, milyen vegyületek és mekkora mennyiségben. Másodsorban a részecskék méretét, méreteloszlását, morfológiáját és kristályosságát kell vizsgálni. A sztöchiometria és a méret mellett fontos elemezni és minél pontosabban leírni a részecskekeletkezés mechanizmusát is, valamint hatástani vizsgálatokat végezni.

Disszertációmban tiszta gyógyszerhatóanyag tablettá besugárzása esetén a lézeres ablációt, mint részecskeméret redukáló és amorfizáló eljárást tanulmányoztam. Dolgozatomban a meloxicam, vízben rosszul oldódó nem-steroid alapú gyulladáscsökkentő hatóanyag lézeres ablációja kapcsán végzett kísérleteket és elért eredményeket mutatom be. Ehhez háttérrel biztosítandó, elsőként irodalmi áttekintés keretében kifejtem a kísérletek elvégzése mögött húzódo motivációt, bemutatom a vizsgált hatóanyagot, majd ismertetem az oldhatóság javításának módszereit és eredményeit, külön kitérve a részecskeméret csökkentésre és az amorfizációra. Ezután a lézeres abláció tudományos előzményeit mutatom be, kiemelve a gyógyszerhatóanyagok besugárzásával foglalkozó publikációkat. A disszertációm célkitűzéseinek ismertetését követően a vizsgált alapanyag és céltárgy tulajdonságait, a lézeres abláció paramétereit és a minták vizsgálatokhoz való előkészítését írom le. A felhasznált vizsgálati módszerek esetén minden technikánál röviden ismertetem az elméleti háttérrel és a berendezés felépítését, majd végezetül az általunk alkalmazott paramétereiket. Ezt követően bemutatom a nanoszekundumos, illetve femtoszekundumos impulzusokkal előállított részecskék kémiai analízise, méret és morfológia vizsgálata, keletkezési mechanizmus feltérképezése és gyógyászati alkalmazhatósága kapcsán végzett mérések eredményeit. A könnyebb átláthatóság érdekében az egyes vizsgálatok eredményei után közvetlenül ismertetem azok kiértékelését, a belőlük levont következtetéseket is. Dolgozatom zárásaként összegzem az elért tudományos eredményeim.

1.2. Célkitűzések és vizsgálatok

Kutatásom során az impulzuslézeres ablációt, mint részecskeméret csökkentő és amorfizáló eljárást vizsgáltam vízben oldhatatlan vagy nagyon gyengén oldódó gyógyszerhatóanyagok biológia hasznosulásának javítása céljából. Modell hatóanyagként a nem-szteroid alapú gyulladáscsökkentők csoportjába tartozó, igen alacsony vízdoldhatósággal rendelkező meloxicam hatóanyagot választottam relatíve magas olvadáspontja és széleskörű alkalmazása miatt.

Meloxicam hatóanyag tabletták ablációja során különböző körülmények között (lézerparaméterek, közegek) végeztem szisztematikus kísérletsorozatokat az ideális paraméterablak feltárása érdekében. Vizsgálni kívántam, hogy ezen módszerrel elő lehet-e állítani a tüdőbe juttatáshoz ideális méretű (0,5–5 μm közötti mérettartományba eső [7]) tiszta meloxicam részecskéket kémiai károsodás nélkül.

Először a meloxicam desztillált víz közegbeli nanoszekundumos impulzuslézeres ablációját vizsgáltam az alkalmazott hullámhossz és energiasűrűség függvényében. A keltett részecskéket átfogó analízisnek vetettük alá kémiai összetétel, morfológia és méreteloszlás, valamint hatástan szempontjából. A részecskék karakterizálása mellett a lejátszódó mechanizmus leírására is törekedtem.

Másodsorban femtoszekundumos impulzusokkal sugároztam be meloxicam céltárgyakat desztillált víz és levegő közegben, elemezve az alkalmazott energiasűrűség és az ismétlési frekvencia hatását. Ezen részecskék esetén is tanulmányoztuk a sztöchiometriát, a méretcsökkenést, a morfológiát, a termális és kristályossági jellemzőket. A részecskékeltési mechanizmus modelljénél elemeztem a közeg befolyásoló hatását.

Összegezve, célom az volt, hogy a lézeres gyógyszerhatóanyag aprózás alkalmazhatóságának kísérleti és elméleti alapot biztosítsak, ezáltal lehetővé téve vízben oldhatatlan vagy alig oldódó gyógyszerhatóanyagok effektivitásának javítását, alternatív gyógyszerformulák megalkotását, gyógyszerbeviteli kapuk alkalmazását.

1.3. Új tudományos eredmények

A vízben rosszul oldódó hatóanyagok gyógyszeripari tényérése miatt számos eljárást dolgoztak ki, amelyek az oldékonyságot, s ezáltal a biológiai hasznosíthatóságot kívánják növelni. A módszerek alapját képezheti többek között a részecskeméret csökkentés, ami a megnövekedett aktív felület révén, valamint az amorfizálás, ami pedig a kristályrács felbontása révén éri el a kívánt javulást.

Kutatásaim során megvizsgáltam, hogy a nanotechnológiában elterjedt lézeres ablációt, mint részecskeméret csökkentő és amorfizáló eljárást lehet-e gyógyszerhatóanyagok esetén is alkalmazni. A lézer ablációs módszer hatékonyságának teszteléséhez modell hatóanyagként a nem-szteroid gyulladáscsökkentők közé sorolt, gyenge vízoldhatósággal rendelkező meloxicam vegyületet választottuk. A keltett részecskéket széleskörű kémiai, morfológiai és hatástani vizsgálatoknak vettem alá, valamint a mögöttes mechanizmust is feltérképeztem. Munkám eredményeit az alábbi tézisponatokban összegzem.

T1. Meloxicam céltárgy desztillált víz közegbeli nanoszekundumos impulzuslézeres ablációjának (PLAL) vizsgálata: részecskék generálása és karakterizálása

Vizsgáltam a nanoszekundumos lézeres abláció paramétereinek a részecskék keltésére gyakorolt hatását. A céltárgyat képező préselt meloxicam tablettát különböző lézer hullámhosszak ($\lambda = 248, 532$ és 1064 nm) és energiasűrűségek ($\sim F = 4\text{--}13 \text{ J/cm}^2$) alkalmazása mellett sugároztam be.

T1/A A PLAL eljárással generált részecskéket, valamint a gyári referencia port FTIR és Raman spektroszkópiai módszerekkel analizáltam. Az eredményeket összevetve megállapítottam, hogy a lézeres abláció nem idézett elő számottevő változást a spektrumokban, vagyis a keltett részecskék túlnyomórészt megőrizték kémiai összetételüket. Az együttműködő partnerek által végzett HPLC-MS mérés megerősítette, hogy kis arányú volt

csak a detektálható degradáció, a meloxicam impurity B melléktermék volt csak jelen detektálható mennyiségben. [S1] [S3]

T1/B A keltett részecskék morfológiáját és méreteloszlását pásztázó elektronmikroszkópos felvételek alapján jellemeztem, a kristályosságot XRPD módszerrel vizsgáltam. Megmutattam, hogy a PLAL technika alkalmazható részecskeméret csökkentő eljárásként: töredezett kristálydarabokra hasonlító, néhány száz nanométer és néhány mikrométer közötti méretű részecskéket állítottam elő, mely mérettartomány optimális a tudóbe juttatáshoz. A lézeres abláció során nem ment végbe kimutatható amorfizáció, a részecskék a kiinduló anyaghoz hasonlóan kristályos szerkezetűek maradtak. [S1] [S3]

T1/C Spektrofotométeres extinkciós vizsgálatok információt szolgáltatottak az ülepedési és az oldódási folyamatok párhuzamos zajlásáról, melyek időbeli lefutása fontos paraméter a további formulálás tervezéséhez. Kimutattam, hogy az ablációval létrehozott mintából több meloxicam kerül az oldatba, mint ugyanolyan mennyiségű referencia porból. Az együttműködő partnerek által végzett oldékonysági vizsgálatok is megerősítették ezt: a referenciához viszonyítva az általam lézeres ablációval előállított minták oldhatósága a többszörösére (4–8–9-szeresére) nőtt. [S1] [S3]

T1/D Az általam előállított és előkészített mintákon az együttműködő partnerek által végzett citotoxicitási és gyulladáscsökkentő hatást vizsgáló mérések adatai alapján megállapítottam, hogy a PLAL eljárással előállított részecskék gyulladáscsökkentő hatása nagymértékben meghaladta a kiindulási, kereskedelemben kapható meloxicamét. A kapott oldhatósági, citotoxicitási és gyulladáscsökkentő tulajdonságok alapján arra számítottunk, hogy a PLAL technikával aprított részecskék alkalmazásával lényegesen kisebb gyógyszerdózis mellett is elérhető ugyanaz a terápiás hatás. [S3]

T2. A meloxicam céltárgy desztillált víz közegbeli nanoszekundumos impulzuszéres ablációja során lezajló részecskekeltési mechanizmus leírása

T2/A Közelítő termális modellt dolgoztam ki a besugárzott céltárgyban végbemenő hőmérsékletváltozás leírására, amihez az ellipszométeres mérésekkel meghatározott abszorpciót együttthatót és a módosított Lambert-Beer törvényt használtam fel. A termális számítások azt mutatták, hogy a beeső impulzus hatására a céltárgy legfelső rétege ($\sim 100\text{ nm} - \text{pár } \mu\text{m}$) közelítőleg $10^3 - 10^5\text{ K}$ hőmérsékletet érhetett el, ami magasan meghaladta az anyag olvadási/bomlási hőmérsékletét. **[S1]**

T2/B Az ablációs folyamat feltárása érdekében összeállítottam egy pumpa-próba gyorsfényképező elrendezést, mellyel végig tudtam követni a lézeres abláció során létrejövő lökeshullám akusztikus hullámmá alakulását, a kavitációs buborékok keletkezését és pulzáló méretváltozását, majd az anyagfelhő folyadék közegbe való kiszabadulását. A felvételek alapján megerősítettem azt a korábbi felvetést, hogy a részecskekeltésben a lökeshullám mechanikai aprózó hatása a meghatározó. **[S3]**

T2/C A kísérleteink alapján megállapítottam, hogy a nanoszekundumos PLAL eljárással történő meloxicam részecskekeltés mechanizmusa az alábbi főbb lépésekből áll: a) A lézerimpulzus energiája elnyelődik a céltárgy felszíni rétegében, melynek anyaga felhevül, elpárolog, elbomlik. b) A gyorsan bekövetkező hőmérséklet-, nyomásváltozás, tágulás lökeshullámot eredményez, amelynek visszahatása a visszamaradt felszínből részecskéket szakít ki. c) A lökeshullám terjedési sebessége lecsökken az akusztikus hullám tartományába, valamint a folyadékban létrejön a kavitációs buborék. d) Bekövetkezik a kavitációs buborék pulzáló méretváltozása, ami további aprózódást eredményezhet. e) A kavitációs buborék összeomlását követően a keltett részecskék eloszlanak a folyadék közegben. **[S1] [S3]**

T3. Meloxicam céltárgy desztillált víz és levegő közegbeli femtoszekundumos impulzuslézeres ablációja: részecskék generálása és karakterizálása

Vizsgáltam a femtoszekundumos lézeres abláció paramétereinek a részecskék keltésére gyakorolt hatását. Különböző közegek (desztillált víz és levegő), energiasűrűségek ($\sim F = 0,7-1,9 \text{ J/cm}^2$) és ismétlési frekvenciák ($f = \text{néhány Hz}$ vagy 1 kHz) alkalmazása esetén állítottam elő részecskéket meloxicam tablettá céltárgy besugárzásával.

T3/A Az FTIR vizsgálatok kimutatták, hogy az alkalmazott energiasűrűségtől és ismétlési frekvenciától függetlenül a levegőbeli abláció (PLA) esetén a karakterisztikus FTIR csúcsok helyzete megegyezett a referenciával, miközben a relatív intenzitásuk változott, míg vízbéli abláció (PLAL) esetén a spektrumok minden jellemzőjükben jó egyezést mutattak a kiindulási anyagéval. A Raman spektrumok esetén a lézeres ablációval előállított minták spektrumai mindkét közeg alkalmazásakor megegyeztek a referenciáéval. Az együttműködő partnereink által végzett HPLC-MS mérések alapján megállapítottam, hogy a PLA és PLAL mintákban egyaránt jelen volt melléktermékként a meloxicam impurity B, mely a meloxicam molekula töredéke lévén nehezen mutatható ki az FTIR és Raman spektroszkópiai módszerekkel. **[S2] [S4]**

T3/B A részecskék morfológiáját pásztázó elektronmikroszkópos felvételek alapján karakterizáltam. Jelentős különbséget tapasztaltam a levegő és a desztillált víz közegben előállított részecskék között. Kimutattam, hogy PLA esetén az ismétlési frekvencia módosítása kihatott a részecskék jellegére. Ekkor döntően gömb alakú részecskéket kaptunk széles mérettartományban ($\sim 0,1 - \text{néhány } \mu\text{m}$ átmérőjű), változatos felülettel (sima vagy kristálytömbökkel borított). Ezzel szemben a PLAL esetén a részecskék egy része kristályos jellegű volt, töredezett üvegdarabokra hasonlított, míg voltak lekerekített éllel rendelkező, amorf jellegű részecskék és alakatlan, összeállt anyagtömeg is. **[S2] [S4]**

T3/C Az alacsony ismétlési frekvenciájú levegőbeli abláció során döntően szubmikrométeres részecskéket állítottam elő és megállapítottam, hogy az

energiasűrűség változtatása az adott tartományon belül csak a kihozatal befolyásolta, a méreteloszlást nem. Ezt az együttműködő partnerek által végzett SMPS mérések igazolták. [S2]

T3/D A lézeres ablációval előállított minták XRPD és DSC görbéit összevettem a referencia anyagéval. Azonos tömegű PLA és PLAL minták XRPD spektrumaiban a karakterisztikus csúcsok helye nem változott, míg intenzitásuk jelentősen csökkent a referenciához viszonyítva. A minták DSC görbéinek vizsgálata alapján kimutattam, hogy az endoterm olvadási csúcsuk az alacsonyabb hőmérsékletek felé tolódott, illetve ellaposodott, kiszélesedett. Mindkét vizsgálati módszer esetén a PLA minta tért el jobban a referenciától. Az FTIR és SEM vizsgálatok eredményeit is figyelembe véve a változások arra utaltak, hogy részleges amorfizáció is lezajlódhatott, miközben az anyag jelentős része megőrizte a kiindulási polimorf módosulatát, ami az enolos/ I forma (módosulat) volt. [S2] [S4]

T3/E Az általam előállított és előkészített mintákon az együttműködő partnerek által végzett koncentráció mérések alapján igazoltam, hogy a kiinduló porral összehasonlítva mind a PLA, mind pedig a PLAL módszerrel előállított részecskék oldékonysága javult. [S4]

T4. A meloxicam céltárgy desztillált víz és levegő közegbeli femtoszekundumos impulzuszéres ablációja során lezajló részecskeltési mechanizmus leírása

T4/A Termális számolások alapján megállapítottam, hogy az alkalmazott energiasűrűségen mind a PLA, mind pedig a PLAL estében a céltárgy felszíni rétegének hőmérséklete jelentősen meghaladta a meloxicam olvadási hőmérsékletét. Hevítési kísérletekkel igazoltam, hogy normál légköri nyomáson valóban egybeesik a meloxicam olvadási és bomlási hőmérséklete, továbbá azt, hogy a degradáció FTIR és Raman spektroszkópiával is kimutatható. A mechanizmust a keltett részecskék és a megmunkált tablettá felszínének pásztázó elektronmikroszkópos felvételei, valamint az egyéb analitikai vizsgálatok során kapott eredmények és a szakirodalom

szintéziséből törekedtem megalkotni. Megállapítottam, hogy a közeg alapvetően meghatározza a részecske aprózás jellegét. [S2] [S4]

T4/B A levegőbeli abláció esetén a keltett részecskék gömb alakja és a megmunkált tablettá felület egyaránt olvadásra utalt, ami alapján megállapítottam, hogy a termális hatások meghatározóak voltak a részecskekeltés folyamatában. A kémiai analízis megerősítette, hogy a keltett részecskék az olvadás ellenére sem degradálódtak. Ez feltehetően a femtoszekundumos abláció esetén kialakult speciális nyomás és hőmérséklet paraméterek eredménye lehetett, ami lehetővé tett egy bomlási hőmérséklet alatti, de már olvadással járó fázisátmenetet. [S2] [S4]

T4/C Kimutattam egy szerves molekula, a meloxicam esetén nanoaggregátum láncok keletkezését, amely jelenség eddig csak elemi összetevők esetén volt leírva. Ezen felül segédanyagtól mentes meloxicam gömböket tudtam előállítani, amelyek aerodinamikai szempontból és méretük alapján is ideálisak a tüdőbe juttatáshoz. [S2] [S4]

T4/D A desztillált víz közegbeli abláció során a töret jellegű kristályok és az amorf jellegű részecskék, anyagtömeg jelenléte alapján megállapítottam, hogy az ablációs folyamat során több mechanizmus is szerepet kapott. Mechanikai hatásként az ablációs lökéshullám részecskéket szakíthat ki a tömbi anyag felületéből, illetve emellett található a termális hatásra utaló jeleket is. Megnövelt ismétlési frekvenciánál számottevő lehet a már szuszpenzióban lévő részecskék lézerrel történő kölcsönhatása, a lézeres fragmentáció is. [S2] [S4]

2. PUBLIKÁCIÓS LISTA

MTMT azonosító: 10073972

2.1 A tézispontokhoz kapcsolódó referált nemzetközi szakfolyóiratokban megjelent tudományos cikkek listája

[S1] B. Hopp, E. Nagy, F. Peták, T. Smausz K., J. Kopniczky, Cs. Tápai, J. Budai, I. Z. Papp, Á. Kukovecz, R. Ambrus, and P. Szabó-Révész, "Production of meloxicam suspension using pulsed laser ablation in liquid (PLAL) technique," J Phys D Appl Phys, vol. 51, no. 16, p. 165401, Mar. 2018, doi: 10.1088/1361-6463/aab4be.

[S2] E. Nagy, A. Andrásik, T. Smausz, T. Ajtai, F. Kun-Szabó, J. Kopniczky, Z. Bozóki, P. Szabó-Révész, R. Ambrus, and B. Hopp, "Fabrication of Submicrometer-Sized Meloxicam Particles Using Femtosecond Laser Ablation in Gas and Liquid Environments," Nanomaterials, vol. 11, no. 4, p. 996, Apr. 2021, doi: 10.3390/nano11040996.

[S3] E. Nagy, Z. Homik, T. Smausz, J. Kopniczky, M. Náfrádi, T. Alapi, D. Kokai, K. Burián, P. Szabó-Révész, R. Ambrus, and B. Hopp, "A comprehensive analysis of meloxicam particles produced by nanosecond laser ablation as a wet milling technique," Sci Rep, vol. 12, no. 1, pp. 1–13, Dec. 2022, doi: 10.1038/s41598-022-16728-9.

[S4] E. Nagy, J. Kopniczky, T. Smausz, M. Náfrádi, T. Alapi, J. Bohus, V. Pajer, P. Szabó-Révész, R. Ambrus, and B. Hopp, "A comparative study of femtosecond pulsed laser ablation of meloxicam in distilled water and in air," Sci Rep (Under Review), Jan. 2023, doi: 10.21203/RS.3.RS-2506430/V1.

2.2 Nemzetközi szakfolyóiratokban megjelent további publikációk listája

[S5] R. Ambrus, P. Szabó-Révész, T. Kiss, E. Nagy, T. Szűcs, T. Smausz, and B. Hopp, "Application of a suitable particle engineering technique by pulsed laser ablation in liquid (PLAL) to modify the physicochemical properties of poorly soluble drugs," *J Drug Deliv Sci Technol*, vol. 57, p. 101727, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.jddst.2020.101727.

[S6] T. Gera, E. Nagy, T. Smausz, J. Budai, T. Ajtai, F. Kun-Szabó, Z. Homik, J. Kopniczky, Z. Bozóki, P. Szabó-Révész, R. Ambrus, and B. Hopp, "Application of pulsed laser ablation (PLA) for the size reduction of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)," *Sci Rep*, vol. 10, no. 1, pp. 1–13, Dec. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-72865-z.

2.3 Konferencia előadások és poszterek

[S7] E. Nagy, F. Peták, T. Smausz K., T. Bellák, A. Nógrádi, and B. Hopp, "Sejtmintázatok kialakítása lézeres technikával", *Kvantumelektronika 2018: VIII. Szimpózium a hazai kvantumelektronikai kutatások eredményeiről*, p-34, 2018.

[S8] E. Nagy, F. Peták, T. Smausz K., R. Ambrus, P. Szabóné R., and B. Hopp, "Gyógyszerhatóanyag aprítás folyadék alatti lézeres ablációval", *Kvantumelektronika 2018: VIII. Szimpózium a hazai kvantumelektronikai kutatások eredményeiről*, p-33, 2018.

[S9] E. Nagy, F. Petak, T. Szucs, T. Smausz, J. Kopniczky, R. Ambrus, P. Szabo-Revesz, and B. Hopp, "Production of Drug Particles using Pulsed Laser Ablation in Liquid (PLAL) Technique," in *2019 Conference on Lasers and Electro-Optics Europe & European Quantum Electronics Conference (CLEO/Europe-EQEC)*, pp. 1–1., 2019, doi: 10.1109/CLEO-EQEC.2019.8873211.

[S10] E. Nagy, Z. Homik, T. Smausz, J. Kopniczky, R. Ambrus, P. Szabó-Révész, and B. Hopp, “Laser ablation of meloxicam in liquid environment,” in International Workshop on Laser-Induced Breakdown Spectroscopy, pp. 84–88, 2020.

[S11] T. Smausz, E. Nagy, T. Gera, Z. Homik, J. Kopniczky, T. Ajtai, R. Ambrus, P. Szabó-Révész, M. Ehrhardt, K. Zimmer, P. Lorenz, and B. Hopp, “Study of the fragmentation of solid drug particles during ablation with different pulse length lasers,” in International Workshop on Laser-Induced Breakdown Spectroscopy, pp. 32–37, 2020.

[S12] T. Gera, E. Nagy, T. Smausz, Z. Homik, J. Kopniczky, J. Budai, T. Ajtai, R. Ambrus, P. Szabó-Révész, and B. Hopp, “Size reduction of drug particles by pulsed laser ablation technique,” in Kvantumelektronika 2021, pp. 59–63, 2020.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] T. Loftsson and M. E. Brewster, "Pharmaceutical applications of cyclodextrins: basic science and product development," *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 62, no. 11, pp. 1607–1621, Jul. 2010, doi: 10.1111/j.2042-7158.2010.01030.x.
- [2] M. Mosharraf and C. Nyström, "The effect of particle size and shape on the surface specific dissolution rate of microsized practically insoluble drugs," *Int J Pharm*, vol. 122, no. 1–2, pp. 35–47, Aug. 1995, doi: 10.1016/0378-5173(95)00033-F.
- [3] N. Rasenack, H. Hartenhauer, and B. W. Müller, "Microcrystals for dissolution rate enhancement of poorly water-soluble drugs," *Int J Pharm*, vol. 254, no. 2, pp. 137–145, Mar. 2003, doi: 10.1016/S0378-5173(03)00005-X.
- [4] H. Grohganz *et al.*, "Amorphous drugs and dosage forms," *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 23, no. 4. Editions de Sante, pp. 403–408, Jan. 01, 2013. doi: 10.1016/S1773-2247(13)50057-8.
- [5] D. Péter *et al.*, "D2 kurzus: OPTIKAI ALAPOK AZ ELI-ALPS TÜKRÉBEN II."
- [6] M. Kim, S. Osone, T. Kim, H. Higashi, and T. Seto, "Synthesis of nanoparticles by laser ablation: A review," *KONA Powder and Particle Journal*, vol. 2017, no. 34. Hosokawa Powder Technology Foundation, pp. 80–90, 2017. doi: 10.14356/kona.2017009.
- [7] M. E. Aulton, *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. Elsevier-Churchill Livingstone, 2007. Accessed: Jan. 07, 2023. [Online]. Available: https://books.google.com/books/about/Aulton_s_Pharmaceutics.html?hl=hu&id=EUqBjwEACAAJ