



Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszerésztudományi Kar
Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet
A Ph.D. értekezés tézisei

**Az oldószermentes, együttórlással történő ciklodextrines
komplexálás megvalósíthatóságának és hatékonyságának
vizsgálata különböző hatóanyagok esetén**

Dr. Kondoros Balázs Attila

okleveles gyógyszerész

Témavezetők:

Prof. Dr. Csóka Ildikó Ph.D.

és

Dr. habil Ambrus Rita Ph.D.

SZEGED

2023

Szegedi Tudományegyetem

Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Vezető: Prof. Dr. Hohmann Judit, akadémikus

Gyógyszertechnológia Program

Programvezető: Prof. Dr. Csóka Ildikó, tanszékvezető egyetemi tanár

Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet

Témavezetők: Prof. Dr. Csóka Ildikó Ph.D. és Dr. habil Ambrus Rita Ph.D.

Dr. Kondoros Balázs Attila

Az oldószermentes együttórléssel történő ciklodextrines komplexálás megvalósíthatóságának és hatékonyságának vizsgálata különböző hatóanyagokkal

Komplexvizsga-bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Szabó-Révész Piroska D.Sc., Szegedi Tudományegyetem,
Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet

Tagok: Prof. Dr. Zelkó Romána D.Sc., Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi
Szervezési Intézet, Semmelweis Egyetem
Dr. habil Berkó Szilvia Ph.D., Szegedi Tudományegyetem,
Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet

Bíráló bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Ilisz István D.Sc., Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszeranalitikai
Intézet

Opponensek: Dr. Völgyi Gergely Ph.D., Semmelweis Egyetem, Gyógyszeréazi Kémia Intézet
Dr. habil Fenyvesi Ferenc Ph.D., Debreceni Egyetem, Gyógyszertechnológiai
Tanszék

Titkár: Dr. Schelz Zsuzsanna Ph.D., Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerhatástani és
Biofarmáciai Intézet

Tag: Dr. habil Matuz Mária Ph.D., Szegedi Tudományegyetem, Klinikai
Gyógyszerészeti Intézet

1. BEVEZETÉS

A zöld kémia terén végzett tudományos kutatások azt célozzák, hogy a vegyi anyagokat fenntartható és gazdaságos módon állítsák elő, figyelembe véve mind a környezetvédelmi, mind a gazdasági célokat. A zöld kémia egyik legfontosabb területe az oldószerek használatának minimalizálása vagy használatának mellőzése, mivel a kémiai folyamatokból származó ipari hulladék jelentős része az oldószerhasználathoz kapcsolódik. Az egyik könnyen megvalósítható zöld technológiai módszer a együtt-őrlés (co-grinding, CG), ahol a mechanikai erőt különböző eszközökkel közvetítik a vizsgált rendszerbe. A legtöbb publikáció szerves kémiai szintézisekkel foglalkozik, azonban sok esetben már meglévő gyógyszerhatóanyagokból (Active Pharmaceutical Ingredients, API) is előállítottak gyógyszeripari intermediereket CG módszerrel.

A ciklodextrines (CD) komplexképzés egy olyan preformulálási módszer, amely képes javítani a hidrofób molekulák fizikai-kémiai tulajdonságait, és ezáltal alkalmassá teszi őket a legkülönbözőbb alkalmazási célokra. Gyakran a cél a nehezen oldódó hatóanyagok oldhatóságának, kioldódási sebességének és stabilitásának növelése. Háromkomponensű rendszerekkel (ún. segédkomponens beépítésével) a komplexálás hatékonysága javítható és a különböző API-k terápiás potenciálja fokozható. Bár a különböző segédanyagok különbözőképpen befolyásolják a CD-k mechanizmusait, a vízoldható polimerek használata bizonyult a leghatékonyabb módszernek a CD-k szolubilizáló hatásának fokozására.

A CD-vel történő molekuláris komplexképzés hagyományos módszerei szerves oldószerek használatát igénylik, ami további költségekkel és hulladékgazdálkodási problémákkal járhatnak. Az oldószermentes módszerek egyre fontosabbá válnak a gyógyszeriparban, és különböző "zöld" technológiákat, például mikrohullámú besugárzást és

Rövidítések: API – hatóanyag (Active Pharmaceutical Ingredient); CD – Ciklodextrin; FEN – Fenofibrát; TER – Terbinafin hidroklorid; DIMEB – Heptakis-(2,6-di-O-methyl)- β -CD; HPBCD – (2-hydroxypropyl)- β -CD; SBEB CD – Szulfobutiléter- β -CD; XRPD – Porrtöntgen diffrakció (X-ray powder diffraction); HOT-XRPD – XRPD változtatható hőmérsékleten; DSC – Differenciális pásztázó kalorimetria (Differential scanning calorimetry); TG – Termogravimetria; FT-IR – Fourier transzformációs infravörös spektroszkópia (Fourier transform infrared spectroscopy); Ph. Eur. – European Pharmacopoeia; HPMC – Hidroxipropil metilcellulóz; PVP – Polivinil pirrolidon; SIF – Mesterséges bélnedv (Simulated intestinal fluid); SGF – Mesterséges gyomornedv (Simulated gastric fluid); CG – együtt-őrlés (Co-grinding); KN – gyúrás (Kneading); SE – oldószer elpárologtatás (Solvent evaporation); ATR – Attenuated total reflectance; DE – kioldódási hatékonyság (Dissolution efficiency); MDT – átlagos kioldódási idő (Mean dissolution time); PM – Fizikai keverék (Physical mixture); TS – TER:SBEB CD termékek; TSP – TER:SBEB CD:PVP termékek; TSH – TER:SBEB CD:HPMC termékek

mechanokémiát alkalmaznak CD-komplexek létrehozására. Ezeknek a módszereknek az előnyei közé tartozik a költségcsökkentés és az előnyös környezeti hatások. Ezenkívül a közelmúltban végzett tanulmányok olyan oldószermentes módszereket vizsgáltak, mint a CG, amely mechanikai erőt használ a komplexek kialakítására. Ez a módszer amorf vagy részben amorf termékeket eredményezhet, az őrlési paramétereiktől és a kiindulási anyagok tulajdonságaitól függően. A CG-t egyszerű és gazdaságilag előnyös módszernek tekintik a CD komplexek oldószer nélküli előállítására.

A CD komplex előállításának átfogó értékelése multidiszciplináris megközelítést igényel, amely számos analitikai módszert foglal magában, hogy garantálja a termékek sikeres fejlesztését és tartós stabilitását.

2. CÉLKITŰZÉSEK

A Ph.D. munkán célja CD komplexek előállítása különböző modell hatóanyagokkal egy új, környezetbarát módszerrel, illetve az eljárás jellemzése és összehasonlítása a hagyományos komplexképzési módszerekkel. Ezt a kutatást a következő pontok alapján terveztük és végeztük el:

I) Kiterjedt irodalmi kutatást végeztünk a CD komplexálásról, különösen a környezetbarát, oldószermentes előállítási módszerekről, amelynek célja a komplexálási módszerek kevésbé vizsgált alternatív útjainak megtalálása volt. Emellett áttekintettük a különböző hatóanyagok preformulálásának irodalmi hátterét is, hogy olyan modell hatóanyagokat találjunk, amelyek már bizonyítottan alkalmasak a hagyományos módszerekkel történő komplexképzésre. Ezen áttekintés alapján a CG-t, mint előkészítési módszert, két modell hatóanyagot és több CD származékot választottunk ki. Az amorf termékek előállításának célja a hatékonyabb oldékonyság-fokozás volt.

II) Először a fenofibráttal (FEN) történő CG-t vizsgáltuk. CD-származékként heptakis-(2,6-di-O-metil)- β -CD-t (DIMEB) választottunk, mivel az előzetes kísérletek azt mutatták, hogy a DIMEB használata van a legjobb hatással a FEN fizikai-kémiai tulajdonságaira. Fizikokémiai és in vitro vizsgálatok kivitelezését terveztük a termék és a teljes folyamat jellemzésére. A CG-ot más ismert módszerekkel is összehasonlítottuk.

III) Másodsor, hasonló eljárást és vizsgálatokat végeztünk a terbinafin-hidrokloriddal (TER) és különböző CD-származékokkal. A komplexképzéshez DIMEB-et és (2-

hidroxipropil)- β -CD-t (HPBCD) választottuk. A TER pH-függő oldhatósággal rendelkezik, ezért az in vitro vizsgálatok során két különböző kioldó közeget alkalmaztunk.

IV) A TER-dal elért gyenge eredmények alapján célunk volt más CD-származékokkal is komplexeket készíteni, és segédkomponenseket alkalmazni, hogy tovább fokozzuk a CD-k pozitív hatásait. Szulfobutiléter- β -CD (SBEB CD) és vízoldható polimerek kombinációját alkalmaztuk a hatóanyag tulajdonságainak fokozására. E termékek citotoxicitását is elvégeztük, mivel a SBEB CD per os toxicitása még nem teljesen feltárt.

V) Végül a komplexált API-ok stabilitásának jellemzésére törekedtünk, mivel az amorf termékek a tárolás során hajlamosak az átkristályosodásra. Termoanalitikai és krisztallográfiai változásokat vizsgáltunk normál és gyorsított stabilitási vizsgálatok során 3 hónapon keresztül.

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1 Anyagok

3.2 Hatóanyagok

A terbinafin-hidrokloridot (TER) és a fenofibrátot (FEN) a Richter Gedeon Nyrt. (Budapest, Magyarország) ajánlotta fel.

3.3 Segédanyagok

Az alábbiakban tárgyalt vizsgálatokban különböző típusú CD-származékokat használtunk. A heptakis-(2,6-di-O-metil)- β -CD-t (DIMEB) a Cyclolab R&D Laboratory Zrt. (Cyclolab R&D Laboratory Ltd.) szíves hozzájárulásával bocsátotta rendelkezésünkre. A szulfobutiléter- β -CD-t (SBEB CD) a Sanofi-Aventis Zrt. (Párizs, Franciaország) biztosította. A (2-hidroxipropil)- β -CD-t (HPBCD) a Wacker Chemie AG-től (München, Németország) szereztük be.

A hidroxipropil-metilcellulózt (HPMC) a Colorcon (Dartford, Egyesült Királyság) biztosította. A Polyvinilpirrolidon K-90 segédanyagot (PVP) molekulatömeg: 1300000 a Richter Gedeon Nyrt-től kaptuk ajándékba (Budapest, Magyarország).

A pufferkészítés során enzim-mentes mesterséges bélnedvet (SIF) és mesterséges gyomornedvet (SGF) készítettünk a Ph.Eur. (10. kiadás) 5.17.1. fejezete alapján. A SIF (pH 6,8) előállításához 77,0 mL 0,2 M NaOH-t, 250,0 mL 6,8 g KH_2PO_4 -et tartalmazó vizes oldatot és 500 mL tisztított vizet kevertünk össze, a pH-t 6,8-ra állítottuk be, és tisztított vízzel 1000 mL-re hígítottuk. Az SGF-et (pH 1,2) a következőképpen állítottuk elő: 1 g NaCl-t feloldottunk

tisztított vízben, majd 80 mL 1 M HCl-t adtunk hozzá; végül az oldatot 500 mL-re hígítottuk tisztított vízzel. 1 L foszfát pufferoldat (PBS) készítéséhez 1,44 g dinátrium-foszfát-dihidrátot ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$), 0,12 g kálium-dihidrogén-foszfátot (KH_2PO_4), 8,00 g nátrium-kloridot (NaCl) és 0,20 g kálium-kloridot (KCl) oldottunk fel és hígítottuk 1000 mL-re desztillált vízzel. Az oldatokhoz használt összes anyagot a Sigma-Aldrich (Budapest, Magyarország) cégtől vásároltuk.

3.4 Módszerek

3.4.1. Termékek előállítása

Az első kritikus kérdés a dolgozatban bemutatott termékek tervezésével kapcsolatban a vizsgálandó anyagok komplexeinek API és CD molekulaarányának meghatározása volt. Az irodalom és saját előzetes kísérleteink alapján mindkét API-val a felhasznált CD-ek 1:1 molekulaarányú komplexet képeznek. A mérendő anyagok pontos kiszámításához minden CD-származék esetében meghatároztuk a víztartalmat. A CD-ek nedvességtartalmát 105 °C-on mértük Mettler-Toledo HR73 (Mettler-Toledo Kft., Budapest, Magyarország) halogén nedvességmérő készülékkel.

A mérendő anyagok pontos meghatározása után minden alkalommal fizikai keveréket (PM) készítettünk, és a PM-ből mintákat vettünk a későbbi elemzéshez. Ezután különböző oldószeres és oldószermentes komplexképzési módszereket végeztünk ezen PM-ből kiindulva.

Az egyszerű termékkészítés és a homogén termékek elérése érdekében a CG-hez achátmozsarat használtunk. A CG folyamat idejét előzetes vizsgálatokkal határoztuk meg. A fizikai-kémiai elemzéshez 5 perces időközönként megfelelő mennyiségű mintát gyűjtöttünk. A CG során 5 percenként vettünk mintát, és ezzel egyidejűleg XRPD-vizsgálatokat végeztünk. Az őrlést addig folytattuk, amíg amorf terméket nem kaptunk. Ezek az őrlési idők az API-tól és a CD-től függően változtak, de a végtermékek mindig amorf tulajdonságokkal rendelkeztek. Általánosságban elmondható, hogy az amorf anyagok üvegesedési hőmérséklete alatti őrlés amorf fázist eredményezhet, míg a magasabb hőmérsékleten történő őrlés inkább metastabil polimorf formákhoz vezet. Ezért a CG-előkészítési módszert szobahőmérsékleten végeztük, és meghatározott időközönként szüneteket iktattunk be a súrlódás miatti felmelegedés elkerülése érdekében. A dolgozatban feltüntetett őrlési idők nem tartalmazzák ezeket a szüneteket, csak a tényleges őrlésre fordított időt.

A gyúrasos (KN) módszerhez szintén achátmozsarát alkalmaztunk Ezúttal azonban minimális mennyiségű, 50 v/v%-os etanol-víz keveréket is használtunk. A folyékony fázis hozzáadása után a szuszpenziós rendszert folyamatosan kevergettük, amíg a folyadék jelentős része el nem párolgott. A kapott terméket ezt követően 24 órán keresztül szobahőmérsékleten vákuumszáritóban száritottuk, majd finomra porítottuk. Az oldószeres elpárologtatással (SE) előállított termékekhez a PM-et 50 v/v%-os etanol-víz keverékben teljesen feloldottuk, majd az oldószert vákuumszáritóban szobahőmérsékleten 24 órán keresztül elpárologtattuk.

A terner rendszerek előállítása hasonlóan történt. Az egyetlen különbség a PM összetételének kiszámításában volt. Itt az előállítandó előre meghatározott mennyiségű adott polimer (PVP vagy HPMC) tartalma 5 vagy 15 m/m% volt. A fennmaradó 95 vagy 85 m/m% szintén 1:1 moláris arányban tartalmazta a API-t és a CD-t.

3.4.2. Differenciális pásztázó kalorimetra (DSC)

A DSC méréseket Mettler-Toledo DSC 821e műszerrel (Greifensee, Svájc) végeztük. A fűtési sebesség 5 °C/perc volt, a 25-300 °C-os hőmérsékleti intervallumban, hordozógázként argont használtunk. Minden mintát és alapanyagot ezekkel a paraméterekkel jellemeztünk, a vizsgált mennyiség 2-5 mg tartományban volt, a vizsgálatokat 40 µL-es, három lyukkal ellátott lezárt Al-edényekben végeztük.

3.4.3. Termogravimetra (TG)

A termogravimetriás méréseket (TG) a Mettler-Toledo TGA/DSC1 (Mettler-Toledo GmbH, Svájc) műszerrel végeztük. A minták tömege 5,0 és 5,5 mg között volt. A mintákat 25 °C és 300 °C közötti hőmérséklet tartományban 10 °C/perc fűtési sebességgel fűtöttük. Az összes mérés kiértékelése a STARe VER 9.30 szoftverrel történt mind a DSC, mind a TG kísérletek esetében.

3.4.4. Porröntgen diffrakció (XRPD)

Az XRPD mérésekhez egy Bruker D8 Advance (Bruker, Brillecia, USA) diffraktométert használtak. A méréseket Cu-Kα1 sugárzással végeztük 1,5406 Å hullámhosszon, a röntgenső feszültsége 40 kV és 40 mA volt. A diffraktogramokat 3-40° (2θ) szögtartományban vettük fel 0,007°-os lépésközzel és 0,1 s időállandóval. A kapott adatokat a Bruker DiffracPlus Eva szoftverrel értékeltük ki.

3.4.5. Fourier transzformációs infravörös spektroszkópia (FT-IR)

A spektrumokat különböző típusú spektrofotométerekkel vettük fel, amelyek ATR feltétellel voltak felszerelve. A méréseket 4000 és 400 cm^{-1} között végeztük, 4 cm^{-1} optikai felbontással, és a jel-zaj arány növelése érdekében 256 mérést átlagoltunk. A spektrális manipulációkat a Thermo Scientific GRAMS/AI Suite szoftver (9.0 verzió) és a Spectragryph spektroszkópia szoftver segítségével végeztük.

3.4.6. In vitro oldódási sebesség vizsgálatok

A tiszta hatóanyagok és az előállított szilárd zárványkomplexek, valamint a porított forgalomban lévő termékek oldódási sebességének vizsgálatát végeztük el. Az Európai Gyógyszerkönyvnek megfelelően az oldódási vizsgálatokat 37 °C-on, 100 fordulat/perc fordulatszám alkalmazásával, de csökkentett térfogatú (50 mL) közegben, lapátos módszerrel működő kildókészülékben végeztük. Az 5mL-es mintákat adott időközönként (5, 10, 20, 30, 60, 90 és 120 perc) kivettük és friss kioldóközeggel helyettesítettük, majd azonnal megszürtük 0,22 μm pórusméretű fecskendő membránszűrővel. A kioldóközeggel történő megfelelő hígítás után az oldott hatóanyag koncentrációját Unicam UV/VIS spektrométerrel (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) határoztuk meg.

A mintavétel során kicserélt kioldóközeg okozta kumulatív hígítást figyelembe vettük. A kioldódási görbék számszerűsítésére két mérőszámot használtunk, a kioldódási hatékonyságot (DE) és az átlagos kioldódási időt (MDT), amelyeket a következő egyenletek szerint számoltunk ki. A DE a kioldódási görbe alatti területet jelenti egy adott időpontig, és a négyszög területének százalékában fejezhető ki, és az egyenlet segítségével számítható ki:

$$DE = \frac{\int_0^t y dt}{y_{100}} 100\% \quad (2)$$

Az MDT-t a hatóanyagok és a termékek hatóanyag-felszabadulási sebességének jellemzésére használtuk a következő egyenlet segítségével:

$$MDT = \frac{\sum_{i=1}^n t_{mid} \Delta M}{\sum_{i=1}^n \Delta M} \quad (3)$$

3.4.7. Stabilitás vizsgálatok

Az amorf anyagok várható instabilitása miatt a termékek stabilitását különböző körülmények között vizsgáltuk, szobahőmérsékleten és gyorsított stabilitási vizsgálatok során: (40 °C-on és 75%-os relatív páratartalom mellett egy KKS TOP+ klímakamrában (POL-EKO-

APARATURA, Wodzisław Śląski, Lengyelország)) 3 hónapon keresztül. A tárolt termékeket XRPD és DSC módszerekkel értékeltük, hogy feltárjuk a kristályszerkezetben, a termikus viselkedésben és a molekulák közötti kölcsönhatásokban bekövetkezett változásokat.

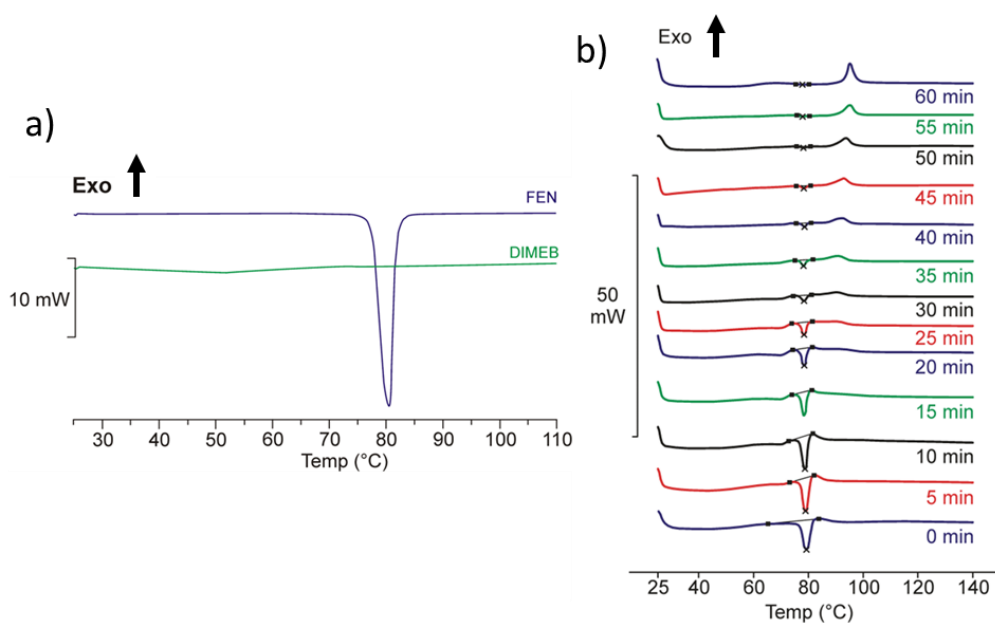
4. EREDMÉNYEK ÉS KIÉRTÉKELÉSÜK

4.1 Fenofibrát tartalmú komplexek

A FEN DIMEB-nel történő komplexképzését vizsgálatuk.

4.1.1. A fenofibrát tartalmú termékek termoanalitikai jellemzése

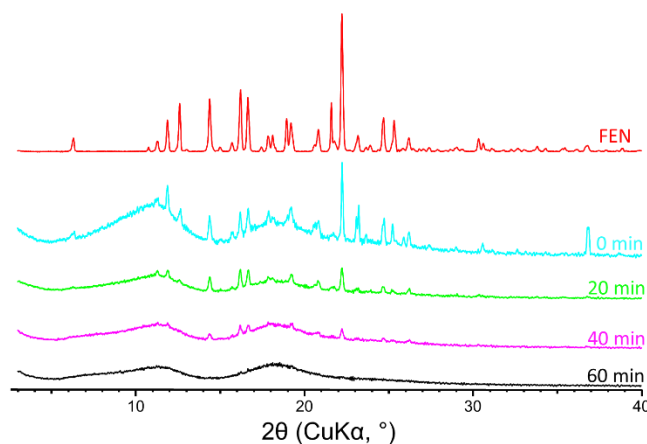
A FEN termogramja 80,5 °C körül egy éles csúcsot mutat, amely az API olvadáspontját detektálja. A vizsgálat nem jelzi az olvadt anyag bomlását magasabb hőmérsékleten. A DIMEB termogramján 25 és 70 °C között széles, lapos endotherm jelenség figyelhető meg, ami az anyagban lévő nedvességnek tudható be (1.a ábra). A FEN és a DIMEB PM (0 min) termogramján a hatóanyag olvadáspontjának endoterm csúcsát láthatjuk. A komplexképző komponens jelenléte kiszélesíti a csúcsot, és a görbe alatti terület a kétkomponensű termék tömegarányával arányosan csökken. Az őrlési idő előrehaladtával a FEN olvadáspontjának megfelelő görbe alatti terület csökken, ami a kristályos API mennyiségének fokozatos csökkenését jelzi. A 60 perces CG után a kristályos hatóanyag jelenlétének kimutatása a műszerrel már nem lehetséges (1.b. ábra).



1. ábra A kiindulási anyagok (a) és a CG minták diffraktogramjai 0 és 60 perc között (b).

4.1.2. A fenofibrát tartalmú termékek krisztallográfiai jellemzése

XRPD diffraktogramokat vettünk fel mind a FEN-ről, PM-ről, mind a CG termékekről. A FEN jól meghatározott jellegzetes csúcsokat mutatott, ami kristályos természetére utal, és az I. polimorfhoz tartozik. Ezzel szemben a DIMEB teljesen amorf szerkezetű volt, éles csúcsok nélkül. A FEN és a DIMEB PM-e a hatóanyagra jellemző, határozott csúcsokat mutat, a CD amorf hátterével. A 60 perces őrlés alatt a csúcsok intenzitása fokozatosan csökken, ami a termék amorf jellegére utal (2. ábra). Ez a megállapítás összhangban van a DSC vizsgálatok során megfigyelt folyamatos csökkenéssel és végül a FEN olvadáspontjánál lévő endoterm csúcs hiányával.



2. ábra A FEN (I. polimer), PM (0 min) és CG minták diffraktogramjai a 60 perces teljes amorfizációig.

4.1.3. A fenofibrát tartalmú termékek spektroszkópiai jellemzése

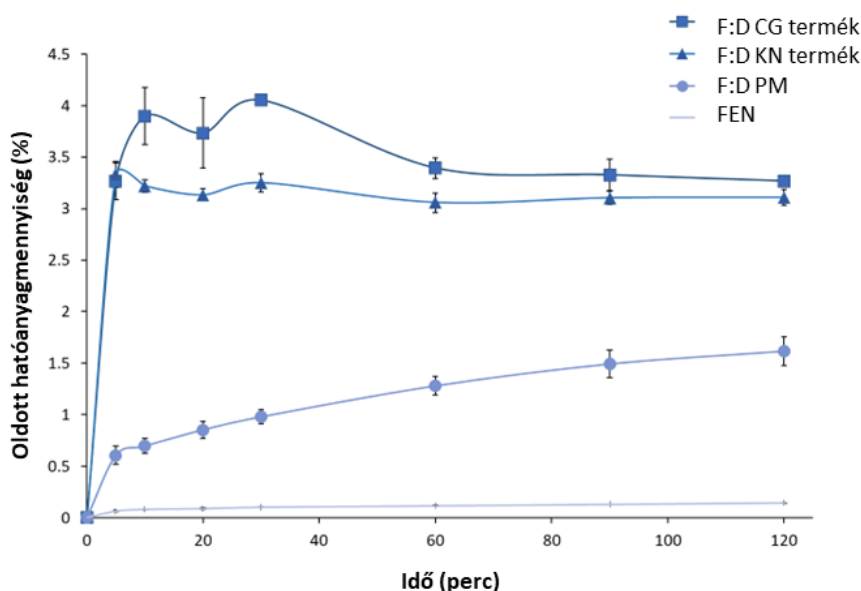
Az őrlési folyamat összetett változásokat eredményezett a minták FTIR-spektrumában, ami megnehezítette az eredmények értelmezését egyszerű módszerekkel, például a spektrumok egymásból történő kivonásával vagy fejlettebb technikákkal, például Fourier dekonvolúcióval vagy csúcsillesztéssel. Azonban a normalizált spektrumok felhasználásával egy dinamikus felület kialakításával nyilvánvalóvá vált, hogy az őrlési folyamat három különböző 20 perces intervallumban vizsgálható.

Az intenzitásváltozás azt jelezte, hogy a csúcsok viselkedése az őrlési idő alapján három kategóriába sorolható. Egyes csúcsok intenzitása növekedett, míg másoké csökkent. Ezenkívül egyes csúcsok az őrlési idő közepe táján érték el maximális intenzitásukat. Az őrlési folyamat során úgy tűnt, hogy az első és az utolsó 20 percet elsősorban egyetlen domináns folyamat

befolyásolta. Ezzel szemben a középső 20 perc több, egyidejűleg lejátszódó folyamat kombinációját jelezte.

4.1.4. A fenofibrát tartalmú termékek oldódási sebesség vizsgálatai

A kioldódási vizsgálatokat módosított gyógyszerkönyvi módszerekkel végeztük SIF-ben. A 3. ábra a tiszta hatóanyag és az ekvimoláris termékek oldódási görbéit szemlélteti. A FEN önmagában minimális oldhatóságot mutatott ebben a vizes oldatban. Minden bináris rendszer jobb oldódási tulajdonságokat mutatott a tiszta hatóanyaghoz képest. A PM fokozott oldhatóságot mutatott a hatóanyaghoz képest, ami a közegben oldott CD kis koncentrációjának tulajdonítható. Mindazonáltal ez a javulás korlátozott volt. Ezzel szemben a KN és CG termékek sokkal nagyobb mértékű oldhatósági növekedést értek el. A CG termék gyorsabb oldódási sebességet és valamivel jobb oldhatóságot mutatott a gyárt termékhez képest.



3. ábra A FEN, PM, KN és CG termékek oldódási görbéi SIF-ben.

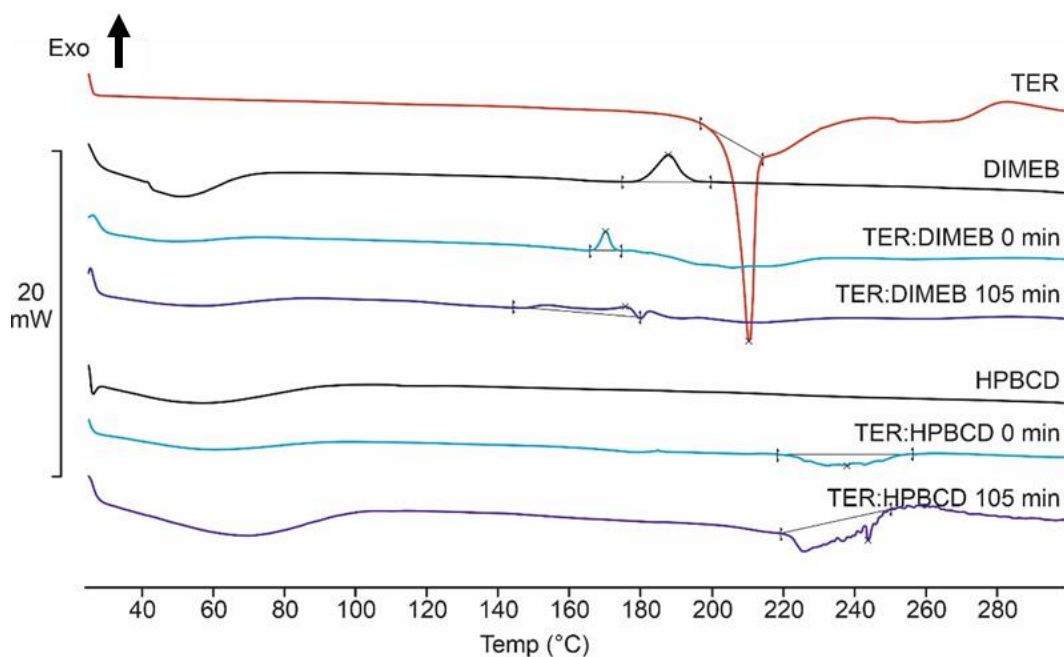
4.2 Terinafin HCl tartalmú két komponensű komplexek

A munka ezen részének célja a CG termékek előállításának és a CG módszer folyamatának analitikai eszközökkel történő végigkövetése volt a TER esetében HPBCD-vel és DIMEB-vel.

4.2.1. A terbinafin HCl tartalmú két komponensű termékek termoanalitikai jellemzése

A 4. ábra a TER, a DIMEB, a HPBCD és a 105 perces CG folyamat után kapott minták DSC termogramjait mutatja be. Alacsonyabb hőmérsékleten mindkét CD széles endoterm jelet mutat (25-85 °C), ami a víz jelenlétére utal a CD-származékban. A DIMEB egy exoterm csúcsot

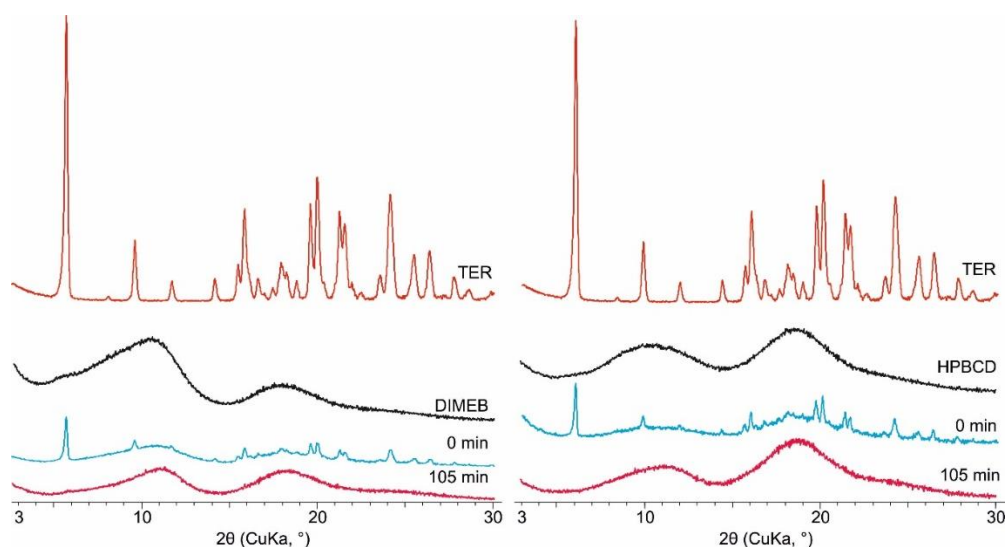
is tartalmaz 187 °C-on, ami kristályos fázisátalakulásra utal. A DSC-adatok a TER olvadáspontjának megfelelő, 209 °C közelében lévő határozott csúcsot mutatnak, a TER magasabb hőmérsékleten lebomlik. A DIMEB-et tartalmazó termékek komplex termoanalitikai jelet mutatnak az API olvadáspontja alatt. Ez a csúcs hosszabb őrlési idővel kiszélesedik, és a végtermékben 150-190 °C-on kimutatható. A HPBCD esetében ez a jelenség hiányzik, de 220 és 260 °C között egy széles, komplex endotermikus csúcs jelenik meg, amely valószínűleg az API lebomlásához kapcsolódik.



4. ábra A kiindulási anyagok, a PM (0 perc) és a DIMEB-et és HPBCD-t tartalmazó őrlött termékek DSC-termogramjai.

4.2.2. A terbinafin HCl tartalmú két komponensű termékek krisztallográfiai jellemzése

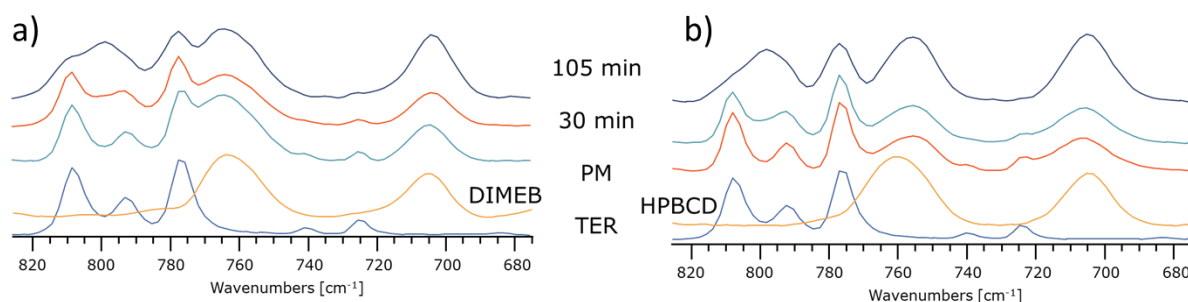
A vizsgálat anyagok közül csak a TER XRPD diffraktogramja mutatott határozott csúcsokat, ami a kristályosságra utal, míg a CD-k, mivel amorf anyagok, nem mutattak jól meghatározott csúcsokat a diffraktogramjukon. A PM-ek diffraktogramján látható csúcsok intenzitása az őrlési idő előrehaladtával csökkentek, és a folyamat 105 percénél a diffraktogramokon már nem voltak jól meghatározott csúcsok. Mindkét CD-nél megfigyelhető volt az amorf jelleg kialakulása (5. ábra).



5. ábra DIMEB-et (a) és HPBCD-t (b) tartalmazó kiindulási anyagok, PM-ek és CG végtermékek (105 perc) diffraktogramjai.

4.2.3. A terbinafin HCl tartalmú két komponensű termékek spektroszkópai jellemzése

A minták FTIR spektrumai, amelyeket különböző órési időkből kaptunk, észrevehető változásokat mutattak. Az ammóniumcsoport széles N-H vegyértékrezgés sávja fokozatosan csökkent, és 30 perc elteltével az alapvonallal egybeolvadt. Továbbá a TER jellegzetes sávjai többnyire eltűntek, szélesebbé váltak, és összeolvadtak a termék széles sávjaival, függetlenül attól, hogy DIMEB-et vagy HPBCD-t használtunk. A spektrális tartományok közül a termékképződés előrehaladását hosszabb ideig lehetett követni az aromás gyűrűk $820\text{-}675\text{ cm}^{-1}$ közötti síkbeli rezgéseiben (6. ábra).



6. ábra A kiindulási nyersanyagok, a PM-ek, a köztes (30 perc) és a CG végtermékek (105 perc) FTIR spektrumai $820\text{-}675\text{ cm}^{-1}$ között.

4.2.4. A terbinafin HCl tartalmú két komponensű termékek oldódási sebesség vizsgálatai

A TER oldhatósága erősen pH-függő, magasabb pH-n alacsonyabb oldhatóság figyelhető meg, ami nem teljes oldódást vagy kicsapódást eredményez, és csökkenti a biohasznosulást. Ez

problémás lehet a TER esetében, különösen nagy dózisok esetén. SIF-ben a TER oldhatósága 1% alatt van. A CD-k használata a TER oldhatóságát fokozó hatást mutatott. Ennek a javulásnak a mértéke azonban az alkalmazott CD-től függően változott. A DIMEB-et tartalmazó termék 120 percre jelentősen, $4,81\pm 0,09\%$ -ra növelte a DE-t, és az MDT-érték által jelzett magasabb oldódási sebességet mutatott. Másrészt a HPBCD termék kisebb mértékű DE-növekedést mutatott $1,70\pm 0,02\%$ -ra, amihez a tiszta hatóanyaghoz képest alacsonyabb oldódási sebesség társult (1. táblázat). SGF-ben a tiszta TER oldhatósága közel 100%-ot ért el. Mindkét CD pozitív hatást mutatott, fokozva a hatóanyag oldódási sebességét, amit a csökkent MDT értékek is bizonyítanak (1. táblázat).

1. táblázat DE és MDT értékek SIF-ben és SGF-ben.

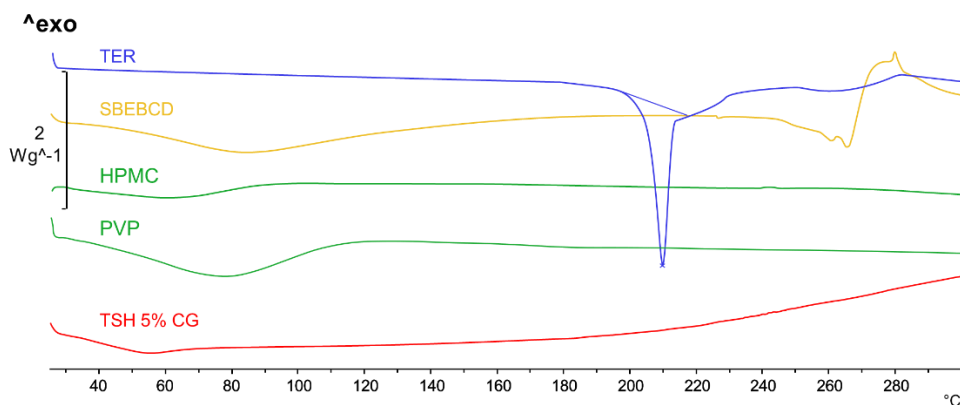
| | Mesterséges bélnedv | | | Mesterséges gyomornedv | | |
|------------------|---------------------|----------------------|-----------------|------------------------|----------------------|-----------------|
| | DE _{60min} | DE _{120min} | MDT | DE _{60min} | DE _{120min} | MDT |
| TER | 0.85 ± 0.05 | 0.90 ± 0.04 | 18.88 ± 7.49 | 68.57 ± 6.91 | 80.45 ± 5.19 | 18.35 ± 2.69 |
| TER:DIMEB | 4.75 ± 0.09 | 4.81 ± 0.09 | 11.02 ± 2.00 | 88.68 ± 1.50 | 91.54 ± 1.02 | 12.54 ± 6.08 |
| TER:HPBCD | 1.40 ± 0.04 | 1.70 ± 0.02 | 28.86 ± 1.63 | 88.80 ± 0.84 | 88.54 ± 1.32 | 7.69 ± 5.68 |

4.3 Terbinafin HCl terner rendszerei ciklodextrinekkal és vízoldható polimerekkel

Ebben a részben különböző módszerekkel TER:SBEB CD:PVP (TSP) és TER:SBEB CD:HPMC (TSH) termékeket állítottunk elő. A 2 polimert 5 és 15 m/m%-ban használtuk, és 3 előállítási módszert alkalmaztunk minden összetétel esetében. Ezen összetételek és módszerek kombinációjaként 15 terméket állítottunk elő. A dolgozatban a termékek rövidítése tartalmazza az anyagokat (TSP, TSH), az előállítási módszert (SE, KN, CG) és az alkalmazott polimer százalékos arányát (5 vagy 15%).

4.3.1. A terbinafin HCl tartalmú terner rendszerek termoanalitikai jellemzése

A DSC adatok (7. ábra) a TER esetében egy határozott csúcsot mutattak körülbelül 209 °C-on, amelyet magasabb hőmérsékleten bomlás követett. A SBEB CD DSC görbéje a CD-származék amorf jellegét mutatta. A PVP jelentős endoterm csúcsot mutatott 40 és 110 °C között, ami vízvesztést jelez. A HPMC hasonló termikus profilt mutatott, 60 °C körüli széles endoterm átmenettel. A kristályos hatóanyag olvadáspontjának eltűnése a feltételezett komplexek DSC görbéin (egy példa a 7. ábrán látható) arra utal, hogy a hatóanyagmolekula beépült a CD üregébe.

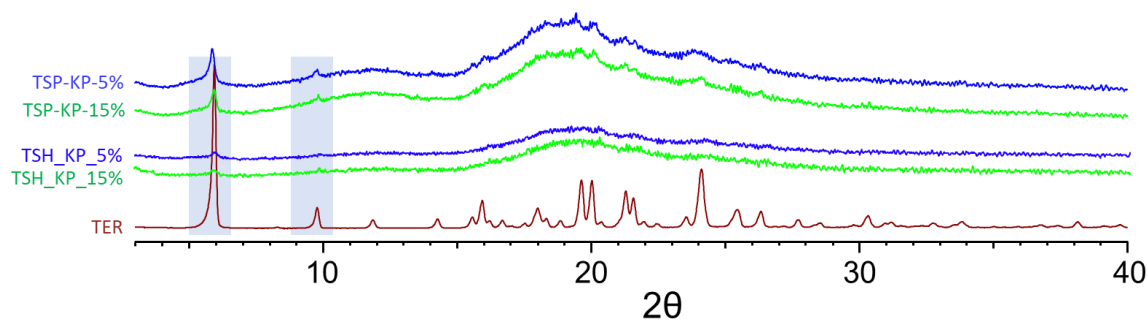


7. ábra A kiindulási anyagok DSC termogramjai és a TSH CG 5% az amorf termékek példajaként.

4.3.2. A terbinafin HCl tartalmú terner rendszerek krisztallográfiai jellemzése

A komplexek SE és CG felhasználásával történő előállítási módszerei mindkét polimer esetében amorf termékeket eredményeztek. A KN alkalmazásával kapott termékek azonban a TER-ra jellegzetes csúcsokat mutattak, ami a kristályosság részleges elvesztésére utal (8. ábra). Általában az alkalmazott polimer százalékos aránya nem befolyásolta a termékek kristályos jellegét.

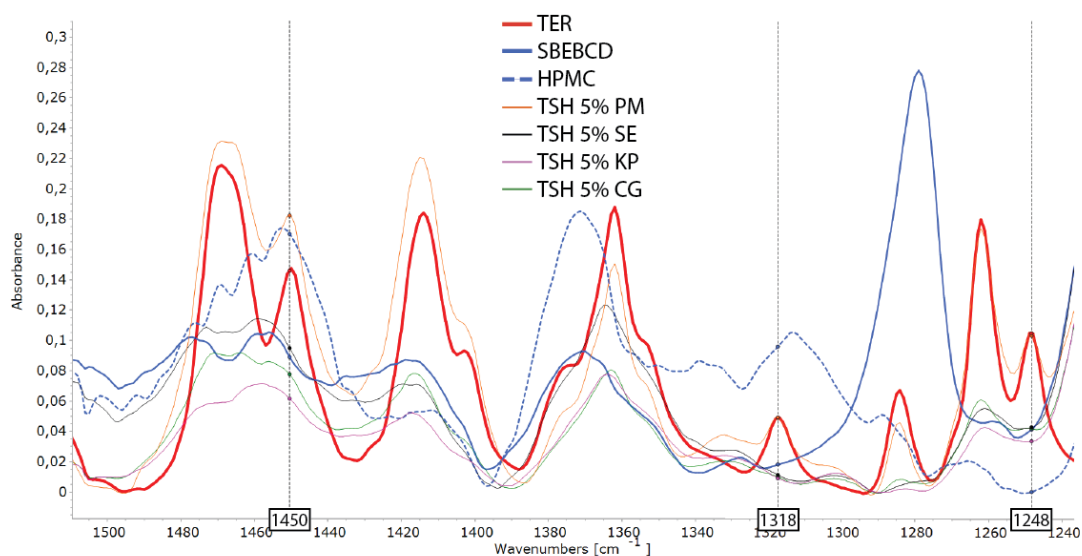
A termékek amorfizálódását az őrlési általi folyamatos energiaközléssel értük el. Az őrlési idő növelése a kristályosság nagyobb mértékű elvesztéséhez vezetett, a hatóanyag jellegzetes csúcsai csökkent intenzitást mutattak. Az amorfizációhoz szükséges idő eltérő volt. Például az 5 m/m% PVP-t tartalmazó termék teljes amorfizációjához 70 perc őrlési időre volt szükség, míg az összes többi terméknel ez rövidebb, 30 perc alatt történt meg. Ez a viselkedés minden rendszerben megfigyelhető volt, függetlenül a háromkomponensű rendszer előállításához használt polimertől.



8. ábra A TER és KN termékek XRPD diffraktogramjai a kiemelt kristálycsúcsokkal.

4.3.3. A terbinafin HCl tartalmú terner rendszerek spektroszkópai jellemzése

Az FTIR spektrumok elemzése további betekintést nyújtott a TER és a segédanyagok közötti intermolekuláris kölcsönhatásokba. A CG termékekben az amincsoportnak megfelelő széles sáv volt jelen a 2446 cm^{-1} -nél, amely az SE és KP termékekben eltűnt. Az TER aromás molekularészéhez tartozó síkon kívüli sávok (a $820\text{-}760\text{ cm}^{-1}$ tartományban) és C=C kötés sávja (1514 cm^{-1}) nem mutatott elmozdulást vagy intenzitáscsökkenést. Az alifás C=C csoporthoz kapcsolódó sáv (1631 cm^{-1}) nem volt kimutatható a termékekben, mivel ugyanebben a régióban egy széles, a CD-nek tulajdonított sáv is jelen volt. A transz-szubsztituált olefincsoport 958 cm^{-1} -nél lévő sávja csak a CG termékekben volt kimutatható, bár csökkent intenzitással és eltolódva. Az 1450 , 1318 és 1248 cm^{-1} -nél lévő, vegyérték rezgéshez kapcsolódó egyéb C=C sávok vagy teljesen eltűntek, vagy a HPMC-vel készült CG termékek esetében jelentősen csökkentek és eltolódtak (9. ábra). A PVP esetében azonban a kölcsönhatások értelmezése az 1318 cm^{-1} sáv esetén kihívást jelentett, mivel ebben a spektrumtartományban egy széles, PVP-hez tartozó sáv volt jelen.



9. ábra A TSH-termékek és a megfelelő nyersanyagok FTIR-spektrumai az 1450 , 1318 és 1248 cm^{-1} hullámszámoknál található C=C vegyérték rezgéshez kapcsolódó sávok esetén.

A spektrumban történt változások a felhasznált polimertől függően némi eltérést mutattak. Az aromás C-H deformációs sávok esetében a metil- és metilencsoportokra utaló 2968 cm^{-1} -nél levő csúcs eltűnése látható a TSP SE termékek spektrumában és eltolódása a TSP KP és CG termékekben. Ezzel ellentétben a HPMC termékek spektrumában nem volt változás.

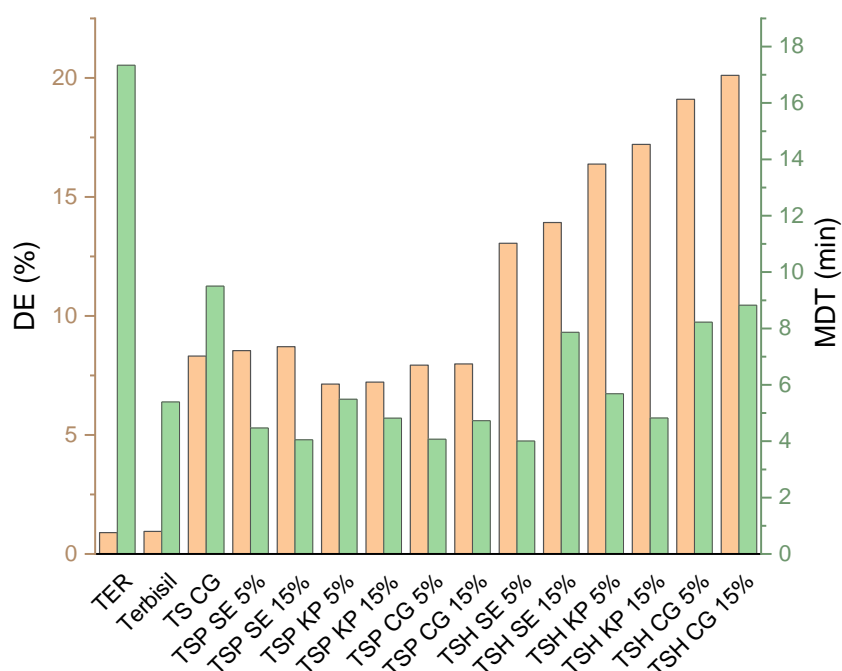
Hasonlóképpen a t-butil axiális rezgésének (1361 cm^{-1}) eltolódása minden PVP termékben kimutatható. A HPMC KP és CG termékekben nem történt változás, viszont a TSH SE termékek sávjai eltolódtak. Összességében a felhasznált polimerek mennyisége nem befolyásolta a fellépő kölcsönhatásokat, ezért a jobb áttekinthetőség érdekében a 9. ábrán csak az 5% polimert tartalmazó termékek szerepelnek.

A fizikai-kémiai jellemzés nem mutatott különbséget az 5% és 15% polimert tartalmazó termékek között, ezért a további vizsgálatokat csak az 5% polimert tartalmazó termékekkel végeztük el.

4.3.4. A terbinafin HCl tartalmú terner rendszerek oldódási sebesség vizsgálatai

In vitro oldódási sebesség vizsgálatokat végeztünk a készítmények oldódási tulajdonságainak értékelésére a tiszta hatóanyaggal, a bináris rendszerrel és a porított forgalmazott tablettával összehasonlítva. A TER oldódási sebesség profiljának tanulmányozására az oldódási sebesség vizsgálatok során különböző kémhatású kioldóközégeket alkalmaztunk. A SIM kioldódási kísérletekben a DE-t a 120 percnél mért értékekből számítottuk (9. ábra). A tiszta gyógyszerek és a Terbisil® kevesebb mint 1%-os DE-t mutattak, ami a SBEB CD alkalmazásakor 8% körüli értékre nőtt. A PVP-termékek nem növelték tovább a DE-t, ami azt jelzi, hogy ez a polimer nincs hatással a komplex oldhatóságára. A HPMC termékek azonban megközelítőleg megduplázták a DE-t, a különböző termékek között eltéréseket tapasztaltunk. Közülük a CG termékek mutatták a legmagasabb DE értéket, amely megközelítőleg 20%-ot ért el.

Alacsonyabb pH-n a TER oldódása fokozott, a tiszta hatóanyag több mint 90%-a 60 percen belül feloldódik. A termékek azonban rövidebb idő alatt érik el ezt az oldódási szintet, ami magasabb oldódási sebességre utal. A jelenség mérésére az MDT-t értékeket számítottunk (9. ábra). Az MDT alacsonyabb értéke gyorsabb oldódási sebességet jelent. Az MDT a TER esetében hosszabb oldódási időt mutat az egyes termékekhez képest, beleértve a porított, forgalomba hozott terméket is. Azonban egyik termék sem mutat szignifikánsan alacsonyabb MDT-t, mint a bináris rendszer.



10. ábra A 120 perces DE-értékeket SGF-ben, az MDT-értékeket pedig SIF-ben kapott eredményekből számítottuk.

4.4 Az őrlött termékek stabilitási vizsgálatai

A fentiekben bemutattuk, hogy a CG során az alkalmazott anyagokkal zárványkomplexek képződtek, és hogy az API-ok tulajdonságai módosultak. Az egyik legfontosabb ilyen változás az volt, hogy a kristályos API-ból amorf termékek képződtek. Mivel az ilyen termékek idővel hajlamosak az átkristályosodásra, stabilitási vizsgálatokat végeztünk. A két vizsgált API őrléssel előállított DIMEB-komplexeit választottuk ki erre a célra. A stabilitási vizsgálatokat 3 hónapig normál körülmények között (szobahőmérsékleten) valamint gyorsított stabilitási vizsgálatokkal (40 °C és 75% relatív páratartalom mellett) végeztünk. Az amorf tulajdonságokat a leghatékonyabban XRPD mérésekkel tudtuk nyomon követni.

4.4.1. Krisztallográfiai jellemzés a stabilitási vizsgálatok során

A 11. ábra a felhasznált hatóanyagok, a frissen készített CG termékek és a 3 hónapos gyorsított stabilitási vizsgálatok mintáinak diffraktogramjait mutatja.

A TER esetében az XRPD vizsgálatok során is azt tapasztaltuk, hogy a termék fizikai-kémiai tulajdonságai sem normál, sem emelt körülmények között nem változtak 3 hónap alatt. A termék diffraktogramjai azt mutatják, hogy a termékek amorfak maradtak.

A FEN termékre is a stabil amorf forma volt jellemző a normál körülmények között végzett vizsgálatok során. A gyorsított vizsgálatok során azonban a kezdetben amorf termék olyan kristályos csúcsokat mutatott, amelyek eltértek az eredeti FEN és az API minden ismert polimorfjának csúcsától. A FEN-ra jellemző csúcsok csak kis mértékben figyelhetők meg, de ennek meghatározását megzavarja az ismeretlen, átkristályosodott anyag jelenléte. Mind a DSC, mind az XRPD mérések alapján megállapíthatjuk, hogy a TER termék stabil amorf tulajdonságokkal rendelkezik, míg a FEN termékek az alacsony hőmérsékleten történő kristályosodási folyamat miatt forszírozott stabilitási vizsgálatok során kevésbé stabilak.

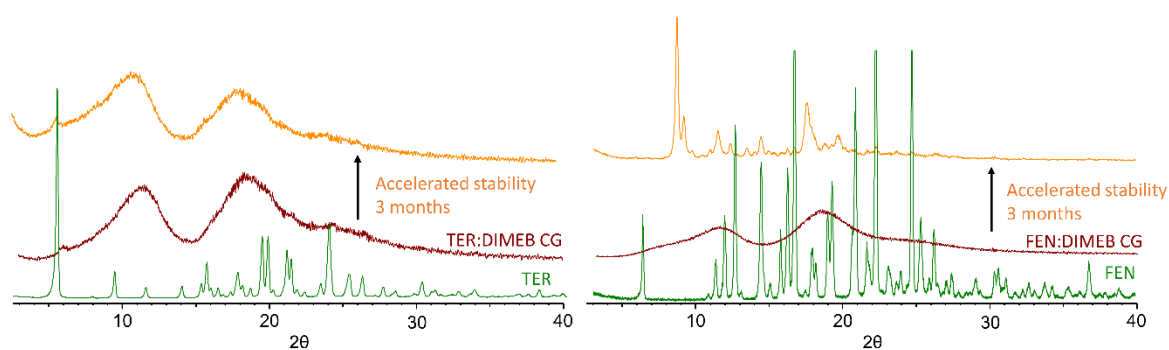


Figure 21. Az API-ok diffraktogramjai (TER: balra, FEN: jobbra) a frissen elkészített CG termékek és a 3 hónapos gyorsított stabilitási vizsgálatok mintái.

5. ÖSSZEFOGLALÁS

A Ph.D. munkám újszerű eredményei az alkalmazott API-k CD komplexeinek új, oldószermentes módszerrel történő előállítását és a hagyományos módszerek összehasonlítását célozzák, amit a következő pontokban foglalunk össze:

I) A munka során FEN és TER felhasználásával CD komplexeket állítottunk elő CG módszerrel. A CD-es komplexképzés a gyógyszer technológia széles körben vizsgált területe. A módszer előnyei ellenére azonban csak kevés tanulmány foglalkozik oldószermentes, CG komplexképzéssel.

II) A FEN tartalmú komplexeket DIMEB-el állítottuk elő. A DSC termogramok alapján az API-hoz kapcsolódó olvadáspont eltűnése amorf tulajdonságra utal. Ezt a megállapítást az XRPD mérések is alátámasztották, amelyek az őrlés és az oldószeres módszerrel amorf termékek képződését mutatták ki, míg a KN kristályos és amorf keveréket eredményezett. Az FTIR-spektrumok változásai háromlépcsős folyamatra utaltak, ami a komplexképződés tényét

bizonyítja. A kioldódási vizsgálatok a termékek esetében megnövekedett DE-t mutattak. Ezen eredmények alapján az XRPD és a DSC vizsgálatok hasznosak lehetnek az őrlés során történő komplexképződés mértékének nyomon követésében, amennyiben az anyagok közötti intermolekuláris kölcsönhatások jellemzésével bizonyítják a komplexképződés tényét.

III) A TER tartalmú CD komplexeket sikeresen állítottuk elő a API és kétféle CD-származék őrlésével. A DSC termogramok nem mutatják a hatóanyag jellegzetes olvadáspontját, ami a komponensek közötti kölcsönhatásokra utal. Az XRPD mérések azt is alátámasztották, hogy a feltételezett komplexek képződése időigényes folyamat, amely amorf termékekhez vezet. Az FTIR eredmények megerősítették, hogy a TER a DIMEB-nel vagy HPBCD-nel a TER telítetlen alkil-láncán keresztül őrléssel komplexet képzett. Az oldódási sebesség vizsgálatok pedig kimutatták, hogy mindkét termék oldódási sebessége magasabb mindkét alkalmazott közegben, és hogy mindkét termék oldhatósága nagyobb, mint a hatóanyagé SIF-ben.

IV) A TER SBEBBCD-nel történő komplexképzését és két különböző polimer, a PVP és a HPMC módosító hatását vizsgáltuk. A polimerek két koncentrációját, 5 és 15 m/m%-ot használtunk. A terner komplexeket összehasonlítottuk a bináris komplexekkel, a hatóanyaggal önmagában és a TER kereskedelmi forgalomban kapható tablettá formulációjával. Az FTIR mérések azt mutatták, hogy a terner komplexek előállításának különböző módszerei és a különböző polimer segédanyagok eltérő hatással voltak a API és a CD közötti nem kovalens kötés kialakulására. Ezek a kölcsönhatások befolyásolták a termoanalitikai és in vitro viselkedést. Összességében mindkét polimer pozitívan módosította a komplex tulajdonságait, az alkalmazott polimer-koncentrációk között viszont nem volt nagy mértékű különbség. Az 5 w/w%-os rendszerek hasonló szinergista hatást mutattak, és nem befolyásolták a kristályosság csökkenésének tendenciáját a 15 w/w%-os rendszerekhez képest. Ez arra utal, hogy alacsonyabb polimerkoncentráció is elegendő ugyanannak a hatásnak az eléréséhez. Másrészt a 15 m/m%-os polimertermék alacsonyabb CD-koncentrációt tartalmazott, ami gazdasági előnyökkel jár. Nagyobb mennyiségű polimer hozzáadásával a viszonylag drága CD-származék és az API mennyiség is csökkenthető. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a polimerek javíthatják a biohasznosulást, és figyelembe kell venni ezen lehetséges segédanyagok használatát egy esetleges jövőbeli terméktervezésénél.

V) A valós idejű stabilitási vizsgálatok során a termékek kristályos tulajdonságaiban nem tapasztaltunk változást. Hasonló jelenségeket figyeltünk meg a TER esetében a gyorsított

stabilitási vizsgálatok során. A FEN termékek azonban kristályos tulajdonságokat mutattak a gyorsított stabilitási vizsgálatok alatt. Ez a kikristályosodott anyag azonban nem felelt meg a kiindulási FEN-nek vagy a FEN bármely polimorfjának.

A munka főbb új eredményei és gyakorlati vonatkozásai:

1. Először állítottunk elő FEN komplexeket DIMEB-nel CG módszerrel, átfogó analitikai értékeléssel.
2. Először állítottunk elő CG technikával TER tartalmú két komponensű komplexeket DIMEB-nel és HPBCD-nel, amiről átfogó analitikai kiértékelést végeztünk.
3. Az CG technikát alkalmazva első alkalommal sikeresen állítottuk elő a TER terner komplexeit SBEB CD-nel és polimerekkel (PVP és HPMC), majd átfogó analitikai kiértékelést végeztünk.
4. Számos analitikai módszert alkalmaztunk a CG módszer értékelésére és az eljáráshoz nélkülözhetetlen gyors szűrési protokollt állítottunk össze CD bináris és terner rendszerekkel.
5. Habár az alkalmazott API-k modellvegyületek voltak, javított fizikai-kémiai tulajdonságaik arra utalnak, hogy a jövőben lehetséges "szupergenerikumok" fejleszthetők.

PUBLIKÁCIÓK

- (1) **Kondoros, B. A.**; Jójárt-Laczkovich, O.; Berkesi, O.; Szabó-Révész, P.; Csóka, I.; Ambrus, R.; Aigner, Z. Development of Solvent-Free Co-Ground Method to Produce Terbinafine Hydrochloride Cyclodextrin Binary Systems; Structural and In Vitro Characterizations. *Pharmaceutics* 2022, 14 (4), 744. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14040744>. **Q1 IF = 5.4 (2022)**
- (2) **Kondoros, B. A.**; Berkesi, O.; Tóth, Z.; Aigner, Z.; Ambrus, R.; Csóka, I. Cyclodextrin Complexation of Fenofibrate by Co-Grinding Method and Monitoring the Process Using Complementary Analytical Tools. *Pharmaceutics* 2022, 14 (7), 1329. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071329>. **Q1 IF = 5.4 (2022)**
- (3) **Kondoros, B. A.**; Kókai, D.; Burián, K; Sorrenti, M.; Catenacci, L.; Csóka, I.; Ambrus, R. Ternary cyclodextrin systems of terbinafine hydrochloride inclusion complexes: Solventless preparation, solid-state, and in vitro characterization. *Heliyon* 2023. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21416> **Q1 IF = 4.0 (2023)**
- (4) **Kondoros, B. A.**; Csóka, I.; Ambrus, R. Short-term stability studies of amorphous cyclodextrin complexes prepared by co-grinding. *Acta Pharmaceutica Hungarica* 2023. Accepted for publication. **Q4 IF = -**

ELŐADÁSOK

Verbális előadások:

1. **Kondoros, B. A.**; Aigner, Z. – Physicochemical characterization and dissolution studies of terbinafine hydrochloride–cyclodextrin complexes prepared by solvent-free co-grinding. II. Symposium of Young Researchers on Pharmaceutical Technology, Biotechnology and Regulatory Science, Szeged, Jan 2020
2. **Kondoros, B.A.**; Laczkovich, O.; Berkesi, O.; Aigner, Z. – Analytical investigation of organic solvent-free co-grinding technique in terbinafine hydrochloride cyclodextrin complexation. Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XVI., Debrecen, Sept 2020
3. **Kondoros, B. A.**; Aigner, Z. – Evaluation of fenofibrate-cyclodextrin complexes prepared by co-grinding method. III. Symposium of Young Researchers on Pharmaceutical Technology, Biotechnology and Regulatory Science, Szeged, Jan 2021

4. **Kondoros, B.A.**; Laczkovich, O.; Berkesi, O.; Aigner, Z. Analytical Investigation of Cyclodextrin Complexation Using the Co-Grinding Technique in the Case of Terbinafine Hydrochloride. 1st International Electronic Conference on Pharmaceutics Proceedings 2021, 78, 19. <https://doi.org/10.3390/IECP2020-08714>
5. **Kondoros, B. A.**; Berkesi, Ottó, Aigner, Z. – Fenofibrát tartalmú ciklodextrin-komplexek előállítása oldószer mentes technológiával és a folyamat analitikai jellemzése. Szent-Györgyi Albert Konferencia, Budapest, Apr 2021
6. **Kondoros, B. A.**; Aigner, Z.; Csóka, I.; Ambrus, R. – Együtt-őrléssel előállított fenofibrát tartalmú ciklodextrin-komplexek vizsgálata. Magyar Kémikusok Egyesülete - Kerekasztal Konferencia, Balatonszemes, Dec 2021
7. **Kondoros, B.A.**; Sanzeri, G.; Bonferoni, C.; Sorrenti, M.; Csóka, I.; Ambrus, R. – Ternary Systems of Terbinafine Hydrochloride Inclusion Complexes: Preparation, Solid State Characterization, Dissolution Studies. IV. Symposium of Young Researchers on Pharmaceutical Technology, Biotechnology and Regulatory Science, Szeged, Jan 2022
8. **Kondoros, B.A.**; Sorrenti, M.; Csóka, I.; Ambrus, R. – Solid-state and in vitro characterization of co-ground ternary systems of Terbinafine hydrochloride. International Cyclodextrin Symposium, Giardini Naxos (Italy) Jun 2022
9. **Kondoros, B. A.**; Szabó-Révész, P.; Csóka, I.; Ambrus, R. – Háromkomponensű, hatóanyagtartalmú ciklodextrin-zárványkomplexek előállítása és jellemzése fizikai-kémiai és in vitro módszerekkel. Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium, Herceghalom, Sept 2022
10. **Kondoros, B.A.**; Csóka, I.; Ambrus, R. – Investigation of the Feasibility and Efficiency of Solvent-Free Co-Grinding with Different Active Substances. V. Symposium of Young Researchers on Pharmaceutical Technology, Biotechnology and Regulatory Science, Szeged, Jan 2023
11. **Kondoros, B. A.**; Csóka, I.; Ambrus, R. – Különböző hatóanyagok ciklodextrines komplexeinek oldószermentes ko-őrléses előállítása és vizsgálata. Magyar Kémikusok Egyesülete - Kerekasztal Konferencia, Balatonszemes, Jun 2023

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretnék köszönetet mondani **Prof. Dr. Csóka Ildikónak**, témavezetőmnek és a Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet vezetőjének, hogy biztosította

számomra a magas színvonalú feltételeket a PhD munkámhoz. Köszönöm korábbi témavezetőmnek, **Dr. habil Aigner Zoltánnak**, aki már graduális tanulmányaim alatt bevezetett a kutatási témámba, az ő iránymutatásával kezdtem el későbbdoktori munkámat. Hálás vagyok témavezetőmnek, **Dr. habil Ambrus Riának**, hogy doktori tanulmányaim során végtelen támogatását és szakértő útmutatását adta, ami segítette a fejlődésemet mind szakmailag, mind emberileg. A társszerzők közül **Dr. Jójártné Dr. Laczkovich Orsolyának** és **Dr. habil Berkesi Ottónak** a segítségét szeretném megköszönni. Szeretném megköszönni az intézet munkatársainak a segítséget, különösen **Kovács Klárának**, aki amellet, hogy nagy segítségemre volt a laboratóriumban, tudományos munkám kezdetétől fogva mindig készségesen segített céljaim elérésében. Nagy köszönettel tartozom **családomnak, barátaimnak** és **páromnak, Dr. Tóth Ibolyának** a felém irányuló végtelen bátorításért és szeretetteljes támogatásért.