

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

3507.

BARNA ÁDÁM TIBOR

A gyógyszerészeti tudományok korszerű kutatási irányai
című program

Programvezető: Dr. Antal István, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Antal István, egyetemi tanár

Pellet- és minitabletta-alapú multipartikuláris gyógyszerhordozó rendszerek fejlesztése additív gyártástechnológia alkalmazásával

Doktori értekezés

Barna Ádám Tibor

Semmelweis Egyetem

Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Antal István, Ph.D., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Barabás János Imre, Ph.D.

Dr. Ujhelyi Zoltán, Ph.D., egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Zelkó Romána, D.Sc., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Tóthfalusi László, D.Sc., egyetemi tanár

Dr. Vecsernyés Miklós, D.Sc., egyetemi tanár

Budapest

2026

Tartalomjegyzék

Rövidítésjegyzék	4
1. Bevezetés (irodalmi háttér).....	7
1.1 Multipartikuláris gyógyszerhordozó rendszerek	10
1.1.1 Pelleték	10
1.1.2 Minitabletták.....	11
1.1.3 A multipartikuláris rendszerek biofarmáciai és klinikai előnyei	12
1.1.4 A MUPS-technológia ipari és kereskedelmi vonatkozásai.....	16
1.1.5 Szemcseméret jelentősége a gyógyszerformatervezésben	18
1.2 A pelleték és kiindulási magok kritikus minőségi jellemzői	19
1.2.1 Szemcseméret és méreteloszlás	20
1.2.2 Mechanikai szilárdság	20
1.2.3 Alaki paraméterek.....	21
1.2.4 Felületi morfológia és érdesség	24
1.2.5 Oldhatóság és ozmotikus aktivitás	25
1.3 Az inert pelletmagok szerepe és típusai	26
1.3.1 Cukorgömbök	26
1.3.2 Mikrokristályos cellulóz pelletmagok	29
1.3.3 Izomalt pelletmagok	32
1.3.4 Borkósav alapú funkcionális pelletmagok.....	35
1.3.5 Dikálcium-hidrogén-foszfát alapú pelletmagok	36
1.3.6 Egyéb inert hordozómagok.....	37
1.4 Hatóanyag-rétegzés és filmbevonás	39
1.4.1 Rétegzési módszerek áttekintése	39

1.4.2	Filmképző polimerek.....	41
1.5	Additív gyártás a gyógyszerformulálásban	43
1.5.1	Additív gyártás és a Pharma 4.0 elvei	43
1.5.2	Az AM-technológiák összehasonlítása.....	44
1.5.3	Sztereolitográfias 3D-nyomtatás	45
2.	Célkitűzések	48
3.	Módszerek	49
3.1	Anyagok	49
3.2	Inert pelletmagok viselkedése savas közegben	50
3.3	Gyógyszerkészítményekben előforduló pellet alapú multipartikuláris rendszerek.....	51
3.4	Előállítás módszerei.....	51
3.4.1	Tervezés	51
3.4.2	SLA nyomtatás	51
3.4.3	Hatóanyag-rétegzés	52
3.4.4	Filmbevonás	53
3.5	Pelletek és minitabletták vizsgálatai.....	55
3.5.1	Tömegegységesség, kopási veszteség, törési szilárdság	55
3.5.2	Minitabletták morfológiai jellemzés képanalízissel	55
3.5.3	Raman-mikroszkópos vizsgálat.....	55
3.5.4	In vitro kioldódás vizsgálat.....	56
4.	Eredmények.....	57
4.1	Inert pelletmagok viselkedése savas közegben	57
4.2	Gyógyszerkészítményekben előforduló pellet alapú multipartikuláris rendszerek.....	58
4.3	Előállítás eredményei	60

4.4	Minitabletták vizsgálatának eredményei	62
4.4.1	Tömegegységesség, kopásveszteség, törési szilárdság.....	62
4.4.2	Képanalízis	63
4.5	Raman-mikroszkópos elemzés	65
4.6	Hatóanyag-felszabadulás vizsgálata	67
5.	Megbeszélés.....	70
6.	Következtetések.....	75
7.	Összefoglalás	77
8.	Irodalomjegyzék	79
9.	Saját publikációk jegyzéke	95
10.	Köszönetnyilvánítás	97

Rövidítésjegyzék

Rövidítés	Magyarázat
μ CT	mikro-CT; mikroszámítógépes tomográfia
1,1-GPM	1,1-glükózil-mannit
1,6-GPS	1,6-glükózil-szorbit
AM	additív gyártás (Additive Manufacturing)
AR	oldalarány (aspect ratio)
BET	Brunauer–Emmett–Teller
BP	Brit Gyógyszerkönyv (British Pharmacopoeia)
C	cirkularitás (circularity)
CAD	számítógéppel segített tervezés (Computer-Aided Design)
CCD	töltéscsatolt képérzékelő kamera (Charge-Coupled Device)
CQA	kritikus minőségi jellemzők (Critical Quality Attributes)
DCPA	dikálcium-hidrogén-foszfát-anhidrid
DIA	dinamikus képanalízis (dynamic image analysis)
DLP	digitális fényfeldolgozás (Digital Light Processing)
DR	késleltetett hatóanyag-leadású (delayed release)
FDA	Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal (U.S. Food and Drug Administration)
FDC	fix dóziskombináció (fixed-dose combination)
FDM	olvadékszálalás modellezés (fused deposition modeling)
Feret _{max}	maximális Feret-átmérő
Feret _{min}	minimális Feret-átmérő

Rövidítés	Magyarázat
HPMC	hidroxipropil-metilcellulóz
IR	konvencionális, azonnali hatóanyag-leadású (immediate release)
JP	Japán Gyógyszerkönyv (Japanese Pharmacopoeia)
KF	kutatás-fejlesztés
LAP	lítium-fenil-2,4,6-trimetilbenzoilfoszfinát (Lithium phenyl-2,4,6-trimethylbenzoylphosphinate)
MCC	mikrokristályos cellulóz
MSLA	maszkolt sztereolitográfia
MUPS	többszörös szemcsés rendszer (Multiple-Unit Particle System)
NSAID	nemszteroid gyulladáscsökkentő hatóanyagok
PEG	polietilén-glikol
PEGDA	poli(etilén-glikol)-diakrilát
PEGDMA	poli(etilén-glikol)-dimetakrilát
Ph. Eur.	Európai Gyógyszerkönyv
PLA	polilaktid
PVA	polivinil-alkohol
PVP	polivinil-pirrolidon
QbD	minőségtervezés (Quality by Design)
Ra	aritmetikai középérték
SD	szórás (standard deviation)
SLA	sztereolitográfia
SLS	szelktív lézerszinterelés

Rövidítés	Magyarázat
SR- μ CT	szinkrotronsugárzásos röntgen-mikroCT
TAP	borkősavtartalmú pelletmagok (tartaric acid pellets)
TEC	trietyl-citrát
Tg	üvegesedési hőmérséklet
USP-NF	Amerikai Gyógyszerkönyv-Nemzeti Formulárium (United States Pharmacopeia-National Formulary)
UV	ultraibolya
XR	nyújtott hatóanyag-leadású (extended release)

1. Bevezetés (irodalmi háttér)

A gyógyszer technológia folyamatos fejlődésének egyik meghatározó iránya a betegközpontú gyógyszerkészítmények kutatás-fejlesztésének (KF) erősödése. A betegközpontú gyógyszertervezés nem csupán elméleti megközelítés, hanem olyan komplex szemléletmód és követelményrendszer, amely közvetlenül befolyásolja a formulációs stratégiákat, a gyógyszerformatervezést és a gyártástechnológiát. Ez a megközelítés különösen a speciális betegpopulációk (pl. gyermekek és az időskorúak) ellátásában bír nagy jelentőséggel. Ide sorolhatók még a nyelési nehézségekkel, azaz diszfágiával küzdő betegek is. A betegcsoport-specifikus formulációs igények kielégítése komoly kihívást jelent [1,2].

A hagyományos egységleges gyógyszerformák per os alkalmazása sok esetben korlátozott, bizonyos betegcsoportoknál pedig egyáltalán nem megfelelő megoldást jelentenek. Az egységleges gyógyszerhordozó rendszerek farmakokinetikai viselkedése jelentős intra- és interperszonális variabilitást mutathat. A farmakon felszívódási profiljának alakulását számos fiziológiai és farmakobiológiai tényező befolyásolja, többek között a gyomorürülés sebessége, a tápláltsági állapot, a gyomorsav-szekréció mértéke, a gyógyszertranszporterek működése, valamint az egyéni metabolikus sajátosságok. Ezen tényezők együttes hatása gyógyszerkoncentráció ($c_{\max}$, Area Under the Curve) ingadozást eredményezhet, amely nehezebben előrejelezhető biohasznosuláshoz és potenciálisan fokozott mellékhatáskockázathoz vezethet [3–5].

A multipartikuláris gyógyszerhordozó rendszerek (Multiple-Unit Particle Systems, MUPS) ezen problémakörre kínálnak korszerű megoldást [6]. Ezeknél a formuláknál a terápiás dózis számos, egymástól fizikailag elkülönülő és funkcionálisan független alegység között oszlik meg, amelyek együttesen biztosítják a kívánt farmakológiai hatást. A különböző típusú kis méretű részecskék, például pelletek, granulátumok és minitabletták, a multipartikuláris gyógyszerformák szerkezet alapját képezik [7].

A gyógyszeres pelletek számítanak a leggyakrabban alkalmazott alegységnek. A pelletek tipikusan 200–2000 μm átmérőjű közel gömb alakú részecskék. Méretükből és kompakt szerkezetükből adódóan az egységleges gyógyszerhordozó rendszerhez viszonyítva egyenletesebben oszlanak el a gasztrointesztinális traktusban, ami egyenletesebb

felszívódási profilt és csökkent intra- és interperszonális variabilitást eredményezhet. A pelletalapú gyógyszerformák napjainkra széles körben elfogadottá váltak, és számos kereskedelmi forgalomban elérhető gyógyszerkészítmény alkalmazza ezt a technológiai megoldást [8–11].

A multipartikuláris rendszerek klinikai és technológiai előnyeit napjainkra számos randomizált vizsgálat és metaanalízis is alátámasztják. Christensen és munkatársai gyomorürülési szcintigráfias vizsgálataikban, majd Clarke, Newton és Short későbbi munkáikban igazolták, hogy a 2 mm-nél kisebb átmérőjű pelletek a pylorus periodikus kontrakcióitól nagyrészt függetlenül, reprodukálhatóan ürülnek ki a gyomorból, szemben az egységesebb tablettákkal. A leggyorsabb és legreprodukálhatóbb ürülés az 1,0–1,5 mm alatti egységeknél figyelhető meg. Megállapításaik szerint a kisebb, különálló egységek egyenletesebb gyomortranzitot biztosítanak, amely közvetlenül hozzájárul az inter- és intraperszonális farmakokinetikai variabilitás csökkenéséhez [12–15].

Klinikai szempontból az egyik legjelentősebb biztonsági előnyt a hatóanyag hirtelen felszabadulásának (dose dumping) kockázatának minimalizálása jelenti. Monolitikus, módosított hatóanyag-leadású rendszerek esetében a szabályozást biztosító szerkezet (bevonat, mátrix) sérülése (például rágás, törés) következtében a teljes dózis jelentős mennyiségének hirtelen, kontroll nélküli felszabadulásához vezethet, ami potenciálisan toxikus plazmakoncentrációkat eredményezhet. A multipartikuláris rendszerek esetén az egyes alegységek strukturális károsodása figyelmen kívül hagyható hatású. Egy-egy pellet sérülése az összesített felszabadulási profilra nézve elhanyagolható jelentőségű, mivel a teljes dózis több száz egymástól független egység között oszlik meg [4,10].

A multipartikuláris rendszerek gazdasági és ipari jelentőségét jól szemléltetik a forgalomban levő MUPS-készítmények magas száma. Az AstraZeneca által fejlesztett Losec (omeprazol) nevű készítmény hazánkban és Nyugat-Európában egyaránt az egyik legelterjedtebb protonpumpa-gátló gyógyszer, amely gyomornedv-ellenálló (enteroszolvens) bevonattal ellátott omeprazol-pelleteket tartalmaz kemény kapszulába töltve. A Betaloc ZOK (más országokban: Beloc ZOK, Selo ZOK, Seloken ZOK) (metoprolol-szukcinát alapú MUPS-tabletta) nevű összetétel a kardiovaszkuláris terápiában széles körben alkalmazott, módosított hatóanyag-leadású készítmény, amely a többegységes gyógyszerhordozó rendszerek előnyeit tablettá formájában alkalmazza.

Hasonló technológiai megoldás figyelhető meg például a Nexium (esomeprazol; originátor: AstraZeneca, európai forgalmazás: Grünenthal) gyomornedv-ellenálló MUPS-tablettában. Pelletteket tartalmazó számos kemény kapszula is megtalálható, így például a Kaldyum (kálium-klorid, EGIS) és a Cetebe (STADA Arzneimittel AG, Bad Vilbel, Németország). A felsorolt készítmények közül több, évtizedek óta van forgalomban, és egyes tagjaik a maguk terápiás csoportjában piacvezetővé vált. Ez jól szemlélteti, hogy a multipartikuláris rendszerek nemcsak technológiai innovációt hordoznak, hanem klinikailag bevált és ipari méretekben gazdaságosan gyártható gyógyszer technológiai megoldást képviselnek [16].

A multipartikuláris rendszerek előállítása az elmúlt években túllépett a hagyományos pellettechnológiák keretein. Az additív gyártás (Additive Manufacturing, AM) megjelenése új lehetőséget teremtett a hordozómagok kialakításában: a konvencionális, rögzített technológiai paraméterekkel dolgozó eljárások (extrúzió-szferonizáció, préselés) helyett a mag digitális, számítógéppel tervezett (Computer-Aided Design, CAD) modell alapján, rétegről rétegre épül fel [17]. Ez nagy szabadságot ad a geometria és a belső szerkezet tervezésében, és megnyitja az utat a személyre szabott, igény szerinti (on-demand) gyártás felé. Az AM így a Pharma 4.0 szemlélet egyik kulcstechnológiájává vált, amely a digitalizációt és az adatvezérelt folyamatkontrollt a gyógyszerforma-fejlesztésbe integrálja [18].

Jelen doktori értekezés célja egyrészt az inert pelletmagok összehasonlító vizsgálata vizes áramló közegben mikrofluidikai módszerrel. Másrészt forgalomban lévő rétegzett típusú pelletkészítmények alaki paramétereinek képanalízis segítségével végzett elemzése. Ezen ismeretek felhasználásával egy inert alegységet terveztem, amelynek kialakítása sztereolitográfias (SLA) 3D-nyomtatással történt. Modellanyagként FLEX80 fotopolimert alkalmaztam. A csak segédanyagból álló printletek inert minitablettamagoknak minősültek, amelyekre hagyományos gyógyszer technológiát felhasználva, fluidágyas rétegzéssel ibuprofén-nátrium hatóanyagréteget alakítottam ki. A hatóanyagréteg kialakítását követően módosított hatóanyag-leadású filmbevonatot hoztam létre. A koncepció lényege két megközelítés integrálása: egyrészt a digitálisan tervezett, geometriailag reprodukálható hordozómag alkalmazása, másrészt ennek összekapcsolása a hagyományos, iparilag széles körben használt bevonási technológiával [19,20]. A munka proof of concept jellegű eredményeket szolgáltatott.

1.1 Multipartikuláris gyógyszerhordozó rendszerek

1.1.1 Pelleték

A gyógyszerészi szakirodalomban a pellet kifejezés kis méretű, szilárd, szabadon folyó, többnyire közel gömb alakú, tömör szerkezetű részecskéket jelöl. Átmérőjük jellemzően a 0,5–1,5 mm-es tartományba esik. Egyes publikációkban olvasható a 0,2–2,5 mm közötti mérettartomány pelleték szemcseméretére vonatkozólag [21–23].

A pelleték szerkezeti felépítése alapján a szakirodalom alapvetően kettő kategóriát különböztet meg [16]. Léteznek mátrix, homogén struktúrával jellemezhető közel gömb alakú szemcsék, továbbá rétegzett, heterogén szerkezetű pelleték.

- Mátrix pelleték

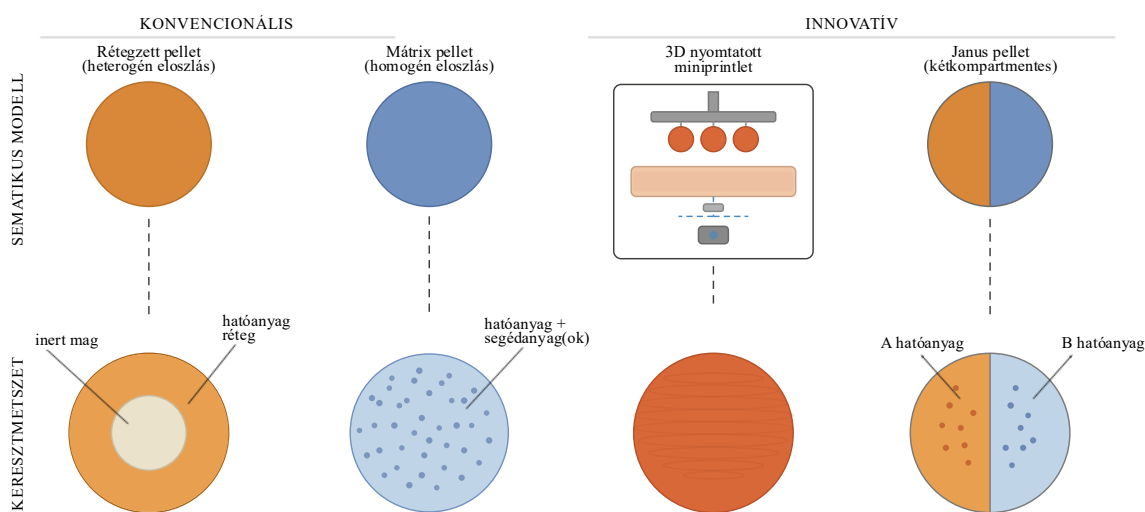
A hatóanyagok és a segédanyagok homogén diszperz rendszert alkotnak. Ennek köszönhetően a pellet teljes térfogatában egyenletes hatóanyag-eloszlás figyelhető meg. Előnyük a magas hatóanyagtartalom, amely akár 70–80 m/m% értéket is elérhet. Ugyanakkor a mátrixpelleték felszíne az előállítási technológia sajátosságaiból, valamint a porózus belső szerkezetből adódóan nem minden esetben tekinthető teljesen simának és egyenletesnek. Az ebből eredő felületi egyenetlenségek bevonástechnológiai kihívásokat okozhatnak, mivel a filmréteg vastagságának variabilitásához vezethetnek, ami végső soron a hatóanyag-felszabadulási profil nagyobb szórását eredményezheti [24].

- Rétegzett pelleték

A struktúrában egy inert hordozómagra kerülnek fel a rétegek. Leggyakrabban először a hatóanyagot tartalmazó réteg, majd a módosított hatóanyag-leadást biztosító polimer alapú filmbevonat kerül kialakításra. A mag–héj szerkezet jól definiált és reprodukálható geometriát biztosít, ami alapfeltétele a bevonatréteg egyenletes vastagságának és ezáltal a kioldódási profil nagyfokú reprodukálhatóságának [25,26].

A 3D-nyomtatási technológiák fejlődésével egy új, harmadik szerkezeti kategória is megjelent: a digitálisan tervezett belső felépítéssel rendelkező, additív gyártással előállított pellet- és minitabletta-magok csoportja [27]. Ezek a rendszerek nem csupán a hagyományos mag–héj elrendezés reprodukálására alkalmasak, hanem lehetővé teszik a komplex, előre definiált belső geometriák kialakítását is. Az additív gyártás további

előnye, hogy a szerkezeti paraméterek többek között a falvastagság, a kitöltési arány és a topológia digitálisan nyomon követhetők, ami új lehetőséget teremt a felszabadulási kinetika szerkezetvezérelt szabályozására. E kategórián belül külön kiemelendők a Janus-szerű, kétkompartmentes részecskék, amelyek egyetlen egységen belül, térben elválasztott régiókban tartalmaznak eltérő hatóanyagot vagy mátrixpolimert. Bár ezek a rendszerek additív gyártási technológiákkal is előállíthatók, kialakításuk mikrofluidikai módszerekkel szintén megvalósítható, ami további lehetőségeket kínál a részecskék szerkezetének és funkcionális tulajdonságainak precíz szabályozására. Awad és munkatársai szelektív lézerszinterézéssel (SLS) ún. „dual miniprintlet” egységeket állítottak elő, amelyekben az egyik kompartment azonnali, a másik nyújtott hatóanyagleadást biztosított [27]. Ez a klasszikus rétegzett pellettal szemben egyetlen egységen belüli, kettős kinetikájú felszabadulást tesz lehetővé, ezért kiváltképp a fix kombinációs és a kronoterápiás formuláknál ígéretes. A hagyományos és innovatív technológiákkal előállított pelletek összehasonlítása az 1. ábrán látható [16].



1. ábra Hagyományos és innovatív technológiákkal előállított pelletek sematikus ábrázolása

1.1.2 Minitabletták

A minitabledta a kisméretű szilárd gyógyszerformák közé tartozik; a szakirodalom általában az 1–4 mm átmérőjű egységeket sorolja ebbe a kategóriába. A minitabledtták jelentőségét nem pusztán kis méretük adja, hanem az is, hogy önálló, jól definiált adagolási egységek, amelyekből egy terápiás dózis több darab együttes alkalmazásával

alakítható ki. Ennek megfelelően kapszulába töltve vagy tasakban kiszerelve is alkalmazhatóak [28,29].

A minitabletták a pelletekhez képest geometriailag és tömegük szempontjából is pontosabban meghatározott egységek. A hatóanyagot tartalmazó pelletek leggyakrabban rétegzéssel vagy extrúziós–szferonizációs eljárással készülnek. Napjainkban a minitabletták ipari méretben préssel állítható elő leghatékonyabban. Így a részecske a mérete, az alakja pontosan megadható. Felületük ennek megfelelően jobban számíthatóbb, mint a pellet esetében, amelynél a szemcseméret megadása méret intervallumban történik [30].

Technológiai szempontból a minitabletták átmenetet képeznek a hagyományos tabletták és a klasszikus multipartikuláris rendszerek között. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy a minitabletta önálló gyógyszerkönyvi monográfiával egyelőre nem rendelkezik; szabályozási szempontból a tabletták általános monográfia hatálya alá tartozik. Megőrzi a tabletták kedvező gyárthatóságát és szilárdságát, ugyanakkor a többegységes rendszerekhez hasonlóan rugalmasabban illeszthetők az egyedi dózisingényhez és a kívánt hatóanyagleadási profilhoz. Előállíthatók konvencionális, azonnali hatóanyag-leadású minitabletták, de bevont, módosított hatóanyag-leadású rendszerek kialakítására is alkalmasak. Az utóbbi években az additív gyártás is megjelent ezen a területen, ami elsősorban a mátrixtípusú minitabletták esetében tovább bővítette a szerkezeti és formulációs tervezhetőséget [6].

A minitabletták különösen azért kaptak nagy figyelmet, mert kis méretük miatt kedvező lehet a betegelfogadottságuk. Több vizsgálat és összefoglaló közlemény is alátámasztja, hogy a körülbelül 2 mm átmérőjű minitabletták csecsemők és kisgyermekek körében is jól alkalmazhatóak. Bizonyos esetekben az elfogadottságuk még a folyékony gyógyszerformákét is meghaladhatja. A minitabletták ezért ma már nem csupán a hagyományos tabletták kisméretű változatai, hanem önálló, betegközpontú gyógyszer technológiai megoldásként is értelmezhetők [31,32].

1.1.3 A multipartikuláris rendszerek biofarmáciai és klinikai előnyei

A multipartikuláris rendszerek biofarmáciai előnyeit a monolitikus formulációkkal szemben ma már kiterjedt szakirodalmi adatok támasztják alá. Ennek kapcsán széles körű tudományos konszenzus alakult ki. A kedvezőbb farmakokinetikai és klinikai profil

hátterében több, jól meghatározható mechanizmus áll. Az alábbiakban a reprodukálható gyomorürülés, a kiszámíthatóbb farmakokinetikai profil és a dose dumping kockázatának csökkenése kerül részletes bemutatásra [33,34].

1.1.3.1 Reprodukálható gyomorban való tartózkodás

A pylorus anatómiai és funkcionális értelemben méretfüggő fizikai szelekciós kapuként működik. Szerepe meghatározó a szilárd részecskék gyomorból történő kiürülése során. A nagyobb méretű, jellemzően 7 mm-nél feletti átmérőjű tabletták áthaladása döntően a gyomor ürülési ciklusának interdigestív fázisához kapcsolódik. Ez a migráló motoros komplexhez kötött szakasz időszakos és fiziológiásan változó jellegű. Ennek következtében a kiürülés időzítése jelentős intra- és interperszonális variabilitást mutat. Ezzel szemben a pelletméretű, 2 mm alatti részecskék viselkedése eltérő, a pylorus fázisos kontrakcióitól nagyrészt függetlenül, a folyadékfázissal együtt ürülnek a gyomorból. Kiürülésük így reprodukálhatóbb módon zajlik. A kisebb részecskeméret csökkenti a rendszer-specifikus tranzitvariabilitást, ami hozzájárul a felszívódási kinetika kiegyenlítettebb alakulásához az egységleges gyógyszerformákhoz hasonlítva [35].

1.1.3.2 Farmakokinetikai kiszámíthatóság és betegbiztonság

A gasztrointesztinális tranzit reprodukálhatósága és az egyenletesebb eloszlás révén a multipartikuláris rendszerek farmakokinetikai profilja kiszámíthatóbbá válik. Ennek eredményeként a csúcsp plazmakoncentráció (C_{max}) ingadozása kisebb, a felszívódási profil pedig kiszámíthatóbb. A multipartikuláris rendszereknél az étkezés mértéke és összetétele általában kisebb mértékben befolyásolja a szisztémás hatóanyag-expozíciót, mint a monolitikus, egységleges készítményeknél. Ez a tulajdonság különösen szűk terápiás indexű hatóanyagok esetében bír nagy terápiás jelentőséggel. Ilyen szűk terápiás indexű hatóanyagok, például a teofillin és a karbamazepin, amelyek mind multipartikuláris (pellet/granulátum, pl. Theo-24[®] (Endo USA), Tegretol[®] XR (Novartis Hungária)), mind monolitikus tablettá formájában is forgalomban vannak, így a két dóziskialakítás biofarmáciai különbségei közvetlenül összehasonlíthatók. Az egységleges formák további forgalomban maradását több tényező indokolja, többek között az egyszerűbb és költséghatékonyabb gyárthatóság, a jól bejáratott bioekvivalencia, valamint az, hogy nem minden hatóanyag esetében szükséges kihasználni a multipartikuláris rendszerek biofarmáciai előnyeit. Ezeknél a

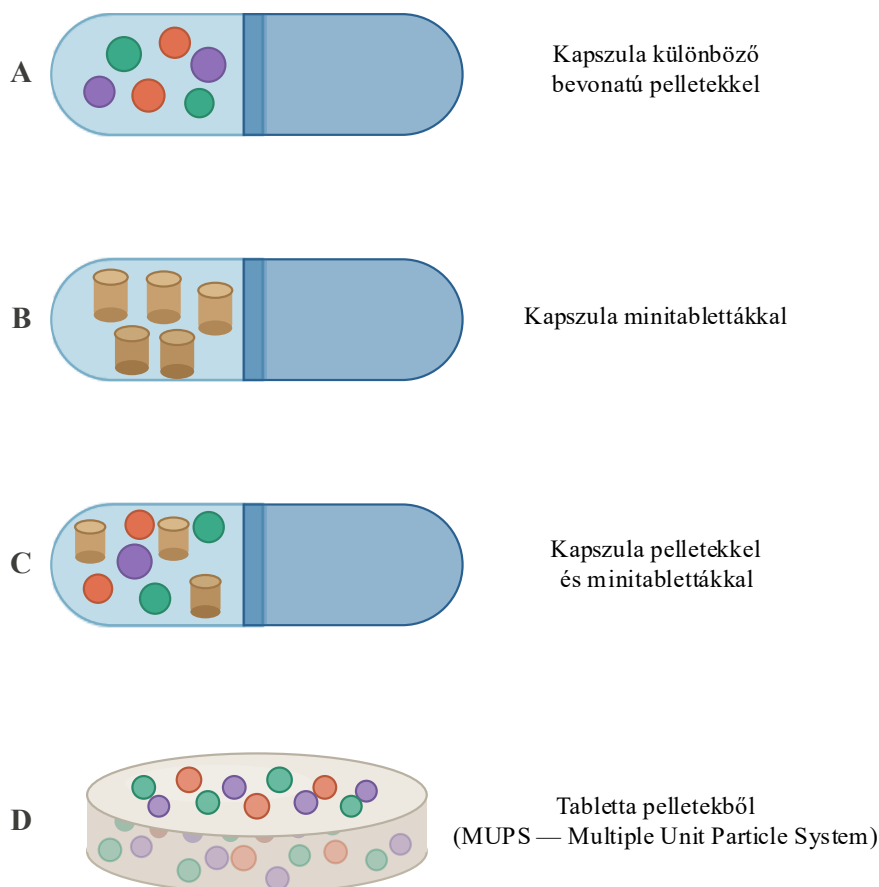
hatóanyagoknál a plazmakoncentráció viszonylag kis ingadozásai is klinikailag releváns következményekkel járhatnak: az alsó terápiás küszöb alá süllyedés hatékonyságvesztéshez, a felső toxicitási küszöb átlépése pedig dózisfüggő mellékhatások és toxicitás megjelenéséhez vezethet. Emellett a toxicitási kockázat növekedése is bekövetkezhet. A farmakokinetikai variabilitás csökkentése tehát nem csupán technológiai előny, hanem közvetlen betegbiztonsági jelentőséggel is bír [14].

1.1.3.3 A dose dumping kockázatának minimalizálása

A multipartikuláris rendszerek esetében a teljes terápiás dózis sok, egymástól fizikailag és funkcionálisan független alegység között oszlik meg. Egy-egy részecske szerkezeti károsodása csupán a dózis egy töredékét érinti. Az összesített felszabadulási profilra gyakorolt hatása elhanyagolható. A pelletrendszerekben a több száz önálló egység mindegyike saját lokálisan szabályozott kioldódási kinetikával rendelkezik. Ez a felépítés önmagában egyfajta beépített biztonsági mechanizmust jelent, amely jelentősen mérsékli az adag hirtelen, nem kontrollált felszabadulásának kockázatát [21,33].

1.1.3.4 Multifázisos hatóanyag-leadás és fix dózisú kombinációk megvalósítása

A multipartikuláris rendszerek egyik jelentős technológiai előnye a pelletek, minitabletták kombinálhatósága. Egyetlen kapszulában vagy adagolási egységben eltérő bevonattal rendelkező, különböző kioldódási tulajdonságú pelletek helyezhetők el. Ennek köszönhetően azonnali hatóanyag-leadású és módosított hatóanyag-leadású alegységek egyidejűleg alkalmazhatók egy készítményen belül. Így akár több fázisú kioldódási profilú formulát is egyszerűen kialakítani lehet. A funkcionálisan eltérő pelletfrakciók révén a hatóanyagok időbeli és térbeli felszabadulása szabályozható (2. ábra). A többegységes felépítés ezen kívül, különböző hatóanyagok elkülönített, mégis egy gyógyszerformán belüli alkalmazására is megoldást kínál. Fiziko-kémiai inkompatibilis hatóanyagok esetén így megvalósítható a fix dózisú kombinációs készítmény. [36–38].



2. ábra Gyakoribb multipartikuláris kombinált gyógyszerformák sematikus rajza

1.1.3.5 Adherencia javítása

A multipartikuláris rendszerek, különösen a szórásos (sprinkle) alkalmazás esetén, kisebb részecskeméretük révén megkönnyítik a lenyelést a nagyobb monolitikus tablettákhoz képest. A kisebb részecskeméret, valamint az a lehetőség, hogy a készítmény ételbe vagy folyadékba keverve is beadható, számottevően javítja a beteg együttműködését, különösen azokban a betegcsoportokban, ahol a diszfágia gyakran jelent problémát. Lopez és munkatársai 2015-ben részletesen elemezték a multipartikuláris rendszerek jelentőségét, és rámutattak arra, hogy ezek a rendszerek kiemelkedő formulációs rugalmasságot biztosítanak többek között a pediátriai és geriátriai betegek gyógyszeres ellátásában. Ezeknél a betegcsoportoknál a hagyományos tabletták és kapszulák nemcsak fizikai nehézséget okozhatnak, hanem pszichológiai ellenállást is kiválthatnak a betegekben, mindez az adherencia romlásához vezethet. A többegységes rendszerek alkalmazása ezért közvetlenül elősegítheti a terápiás együttműködés javulását és a kezelés hosszú távú eredményességét [39].

A betegelfogadhatóság szempontjából különösen jelentősek Klingmann és munkatársainak eredményei, akik randomizált, kontrollált vizsgálatban értékelték a minitabletták alkalmazhatóságát csecsemőkorban. Vizsgálatuk igazolta, hogy a bevonat nélküli minitabletták már 2–6 hónapos csecsemők körében is biztonságosan alkalmazhatók. A vizsgálat során a minitabletták elfogadottsága és lenyelhetősége egyaránt szignifikánsan meghaladta a folyékony gyógyszerformák adagolását. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a kis méretű szilárd adagolási formák, megfelelő mérettartomány és adagolási stratégia esetén, a pediátriai gyógyszerelésben nemcsak technológiai, hanem klinikai és adherencia szempontból is jól alkalmazható alternatívát képviselnek a folyékony gyógyszerformáknak [40].

A nonadherencia gazdasági következményei szintén rámutatnak a betegközpontú, multipartikuláris formulációk fejlesztésének fontosságára. Az Amerikai Egyesült Államokban készült korábbi becslések szerint az adherencia hiányából fakadó éves többlet-egészségügyi kiadások a 2008-as becslések szerint a 100–300 milliárd USD nagyságrendbe estek (a 2008-ban becsült mintegy 290 milliárd USD az akkori amerikai egészségügyi kiadások körülbelül 13%-a). Egy módszertanilag robusztusabb, 2018-as elemzés ugyanakkor a nem optimalizált gyógyszeres terápia tágabb fogalmát vizsgálva, tehát nemcsak a nonadherenciát, 528,4 milliárd USD éves költséget azonosított (2016-os dollárban), amely az amerikai egészségügyi kiadások mintegy 16%-ának felel meg. E költségek jelentős része olyan terápiás kudarcokkal és szövődményekkel hozható összefüggésbe, amelyek részben a gyógyszerformák nehézkes alkalmazásából eredő adherencia-problémákra vezethetők vissza. A könnyebben adagolható, betegbarát gyógyszerformák, különösen a kis méretű, rugalmasan alkalmazható multipartikuláris rendszerek fejlesztése egészség-gazdaságtani szempontból is megalapozott [41–43].

1.1.4 A MUPS-technológia ipari és kereskedelmi vonatkozásai

A multipartikuláris rendszerek gyógyszeripari jelentőségét jól mutatja, hogy mára a módosított hatóanyag-leadású készítmények számos esetben többegységes gyógyszerformának minősülnek. A teljes, minden alkalmazási útvonalat felölelő szabályozott hatóanyag-leadású gyógyszerpiac a Grand View Research előrejelzése szerint a 2024-es mintegy 59,8 milliárd USD-ról 2033-ra várhatóan 148,59 milliárd USD-ra növekszik, 10,6%-os éves összetett növekedési ráta (CAGR) mellett. Ezen belül

a szűkebb értelemben vett, kifejezetten orális szabályozott hatóanyag-leadású szegmens 2024-ben mintegy 35-42 milliárd USD-t képviselt, és előrejelzések szerint 2033-ra 69-84 milliárd USD-ra bővül, közelítőleg 7,0-7,5%-os éves összetett növekedési ráta mellett, ami jól tükrözi a kontrollált és elnyújtott hatóanyag-leadású technológiák iránt fennálló folyamatos ipari és klinikai igényt. A multipartikuláris rendszerek meghatározó jelenléte ebben a piaci szegmensben egyúttal azt is alátámasztja, hogy e technológia további fejlesztése, különösen a digitalizáció és az additív gyártási megoldások integrálásával, fontos kutatási irányt képvisel.[44,45].

A forgalomban elérhető MUPS-készítmények köre az elmúlt évtizedekben jelentősen bővült. Külön figyelmet érdemel az omeprazol enteroszolvens bevonatú pelletformulációja, amely a protonpumpa-gátlók terápiás csoportjában meghatározó technológiai mérföldkőnek tekinthető. A savérzékeny hatóanyagok gyomorsav elleni védelme enteroszolvens bevonattal valósítható meg, amely mind egységesebb, például enteroszolvens tabletta, mind multipartikuláris, pelletalapú rendszerben kialakítható. Utóbbi az egyenletesebb gyomorürülés, a kedvezőbb gasztrointesztinális eloszlás és a kisebb dose-dumping kockázat miatt gyakran előnyösebb technológiai megoldást jelent.

Az olyan savra érzékeny hatóanyagok esetében, mint az omeprazol, a formuláció elsődleges célja nemcsak a gyomorsavval szembeni védelem, hanem a hatóanyag kémiai stabilitásának megőrzése is. Ennek érdekében az enteroszolvens pelletek szerkezete többfunkciós, rétegzett felépítésű. A rétegfelépítés a készítménytől függően változó. Egy jellemző, a vizsgált Emozul[®] (KRKA, Novo Mesto, Szlovénia) esetében is megfigyelt elrendezésben a hatóanyagtartalmú rétegre egy elválasztó, barrier réteg kerül, amely jellemzően nem befolyásolja a hatóanyagleadást. Ez megakadályozza a hatóanyag és a következő rétegben felkerülő savas karakterű enteroszolvens bevonat közvetlen kölcsönhatását. Az enteroszolvens bevonat képezi, amelynek pH-függő oldódási tulajdonságai biztosítják, hogy a hatóanyag a vékonybél megfelelő szakaszán szabaduljon fel. Lehetőség van továbbá, hogy inert magra épülő rendszereknél, hogy a mag és a hatóanyagréteg közé további zárórétegkerüljön.

Az összetett, többfunkciós rétegfelépítés nagyfokú rétegvastagság-szabályozást és morfológiai reprodukálhatóságot igényel, ami hatékonyan és validált módon elsősorban pelletalapú rendszerekben valósítható meg. A kis részecskeméret és a nagy fajlagos felület

lehetővé teszi az egyes rétegek vastagságának precíz szabályozását. Az egyenletes bevonatképzés a stabilitás és a felszabadulási profil szempontjából egyaránt kritikus jelentőségű [46–48].

1.1.5 Szemcseméret jelentősége a gyógyszerformatervezésben

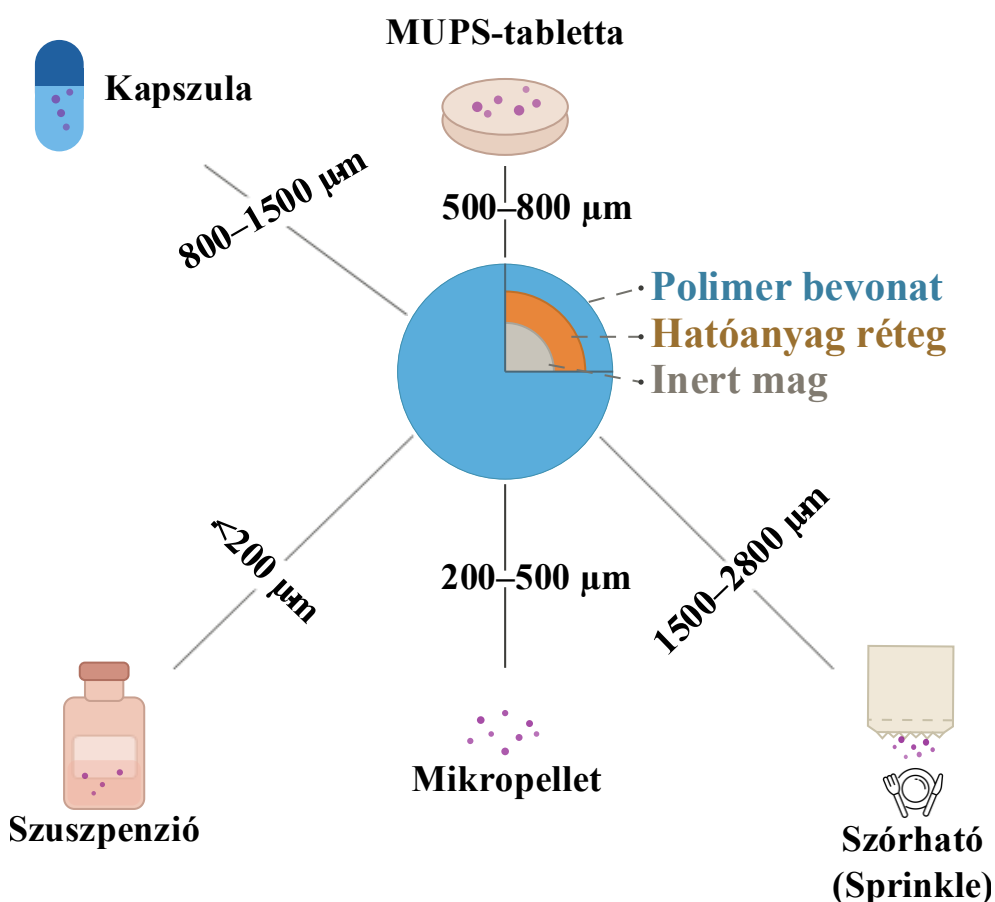
A pelletmag mérete az egyik legfontosabb tervezési paraméter, mivel egyszerre határozza meg a kialakítható gyógyszerforma típusát, a bevonási folyamat technológiai jellemzőit, valamint az adott készítmény klinikai alkalmazhatóságát és betegközponit használhatóságát. A választott mérettartomány befolyásolja a szükséges filmréteg vastagságot, az anyagfelhasználást, továbbá meghatározza, hogy a készítmény kapszulatöltésre, MUPS-tablettázásra, sprinkle-alkalmazásra vagy speciális szuszpenziós felhasználásra alkalmas-e. A pelletméret a célzott betegpopuláció szempontjából is meghatározó, mivel az eltérő átmérőjű pelletek különböző mértékben felelnek meg újszülöttek, csecsemők, gyermekek vagy időskorú betegek számára [2,16].

A pelletmag átmérője és a kialakítható gyógyszerforma között jól meghatározható technológiai és alkalmazási összefüggés áll fenn [2]:

- **<200 μm :** elsősorban speciális készítményekben, főként szuszpenziós rendszerekben alkalmazhatók.
- **200–500 μm :** mikropelletek, amelyek különösen alkalmasak pediátriai célokra és farmakon gyomorszondán keresztüli bevitelére. Ebben a mérettartományban a részecskék folyadékkal vagy táplálékkal keverve, illetve szondán keresztül is biztonságosan adagolhatók, ami a neonatológiai és csecsemőgyógyászati felhasználás szempontjából is jelentős.
- **500–800 μm :** a pelletekből felépülő préselmények előállítására kedvező méret. Deformációs viselkedésük révén alkalmasak olyan tabletták előállítására, ahol a többegységes szerkezet megőrzése alapvető követelmény a préselés során.
- **800–1500 μm :** a kapszulatöltés standard mérettartománya. Megfelelő folyási tulajdonságaik és homogén dóziseloszlásuk miatt ez a legelterjedtebb méret.
- **1500–2800 μm :** sprinkle készítményekhez használatos méret, ahol a készítmény bevétele pépes ételre szórva történik.

Az U.S. Food and Drug Administration (FDA) 2022-ben kiadott *Guidance for Industry: Size of Beads in Drug Products Labeled for Sprinkle* című iránymutatása szerint sprinkle

alkalmazásra szánt készítményekben a pellet- vagy gyöngyméret felső határa 2,5-2,8 mm [2]. Az ajánlás célja az aspiráció és a gasztrointesztinális elzáródás kockázatának csökkentése, különösen a legfiatalabb pediátriai betegek esetében. Alátámasztja, hogy a pelletméret nemcsak geometriai vagy technológiai jellemző, hanem a formulációs stratégia, a betegbiztonság és a célzott betegpopuláció szempontjából is alapvető tervezési tényező. A részecskeméret és a végső gyógyszerforma közötti összefüggést a 3. ábra szemlélteti [49–51].



3. ábra A részecskeméret és a végső gyógyszerformák közötti összefüggések

1.2 A pelletek és kiindulási magok kritikus minőségi jellemzői

A kritikus minőségi jellemzők (Critical Quality Attributes, CQA) azonosítása és rendszerezése a minőségközpontú gyógyszerfejlesztés (Quality by Design, QbD) egyik alapvető lépése. Pelletalapú rendszerek esetében a releváns paraméterek meghatározása és a fontossági sorrend kiemelt jelentőségű. Ehhez Sidwell és munkatársai szisztematikus összefoglalója nyújt átfogó iránymutatást. Munkájuk alapján a rétegzett és bevont

pelletkészítmények esetében több kritikus minőségi jellemző tekinthető meghatározónak [25].

1.2.1 Szemcseméret és méreteloszlás

A pelletmag névleges átmérője és méreteloszlása közvetlenül befolyásolják a rétegzési folyamat reprodukálhatóságát, valamint a kialakuló filmréteg vastagságának egyenletességét. Fluidágyas bevonás során az azonos aerodinamikai viselkedés egyik alapvető feltétele a szűk, szemcseméret-eloszlás, a közel azonos részecskesűrűség és a magas szfericitás mellett, mivel az eltérő méretű, sűrűségű vagy alakú részecskék különböző fluidizációs viselkedést és esetlegesen eltérő vastagságú bevonat kialakulását eredményezhetik. A szemcseméreteloszlás meghatározására a gyakorlatban leggyakrabban a szitaanalízist (Európai Gyógyszerkönyv, Ph. Eur. 2.9.12) és a dinamikus képanalízist (DIA) alkalmazzák. A méreteloszlás kvantitatív jellemzésére gyakran használt érték a span-paraméter meghatározása.

$$\text{span} = \frac{d_{90} - d_{10}}{d_{50}}$$

ahol:

d_{10} – a kumulatív szemcseméret-eloszlás 10%-os pontja,

d_{50} – a kumulatív szemcseméret-eloszlás 50%-os pontja, azaz a medián szemcseméret,

d_{90} – a kumulatív szemcseméret-eloszlás 90%-os pontja.

Minél kisebb a span értéke, annál szűkebb és homogénebb a méreteloszlás, ami egyenletesebb bevonatképződést és reprodukálhatóbb kioldódási profilt eredményez. Az ipari gyakorlatban a 0,8 alatti span értéket általában elfogadhatónak tekintik rétegzett pelletkészítmények esetében [49–51].

1.2.2 Mechanikai szilárdság

A fluidágyas bevonási és rétegzési folyamat során a pelletmagokat ismétlődő ütközési, súrlódási és áramlási erők érik. A folyamat során a hatóanyag hordozására alkalmas alegységek jelentős mechanikai igénybevételnek vannak kitéve, és ezek az erőhatások könnyen károsíthatják őket, ezért a megfelelő mechanikai szilárdság rendkívül fontos az inert hordozómagok egyik alapvető minőségi követelménye.

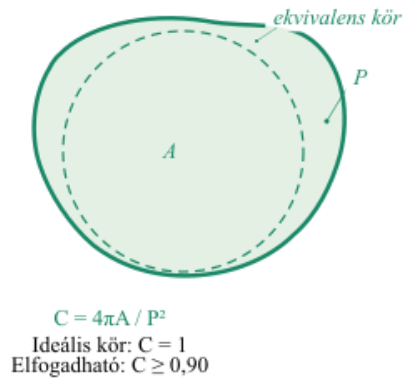
A mechanikai tulajdonságok jellemzésére több vizsgálati paraméter is alkalmazható. A törési szilárdság a részecskék nyomással szembeni ellenállását mutatja és közvetlen információt ad a szerkezeti integritásról. A friabilitás (%) azt fejezi ki, hogy a pellet mechanikai igénybevétel hatására milyen mértékű tömegvesztéssel szembesülnek. Az Európai gyógyszerkönyv közvetlenül a granulátumokra és gömböcskékre (pelletre) szabott vizsgálatként tartalmazza a *2.9.41 Friability of granules and spheroids* fejezetet, amely két módszert (fluidágyas és oszcilláló mintatartós) ír le a multipartikulátumok mechanikai stabilitásának jellemzésére [52].

A nem megfelelő mechanikai szilárdság kopáshoz, szemcseleváláshoz, anyagvesztéshez, finom frakciók képződéséhez és a bevonat egyenetlenségéhez vezethet. Végül soron kedvezőtlenül befolyásolhatja a hatóanyagtartalom egyenletességét, valamint a hatóanyag-leadás reprodukálhatóságát [53].

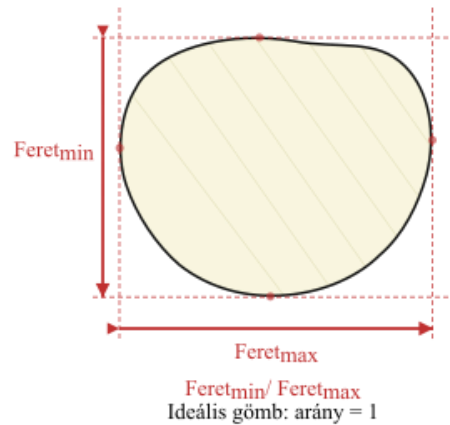
1.2.3 Alaki paraméterek

A pellet gömb alakja alapvető jelentőségű az egyenletes filmréteg-képződés szempontjából a bevonás során. Ha a magok alakja nem kellően szabályos, az élek és kiemelkedések mentén a bevonat elvékonyodhat, a homorú felületeken viszont helyi bevonatfelhalmozódás alakulhat ki. Ezek a morfológiai egyenetlenségek a bevonat vastagságának változékonyságához vezethetnek, ami végül soron a hatóanyag-leadás egyenetlenségét is okozhatja. A pellet geometriai alakjának leírására az irodalomban többféle morfológiai paramétert alkalmaznak, amelyek kétdimenziós képelemzésből vagy háromdimenziós rekonstrukció alapján határozhatók meg (4. ábra). A mutatók lehetővé teszik az alaktorzulás és a felületi szabályosság objektív jellemzését [54]. Fontos ugyanakkor megjegyezni, hogy a mérési módszer megválasztása közvetlenül befolyásolja a kapott eredményeket. Farkas és munkatársai 2021-es összefoglaló közleményükben rámutattak, hogy a statikus és dinamikus képanalízis eltérő mintakezelési és képrögzítési elveken alapul, ezért a kapott méret- és alaki paraméterek értelmezésekor figyelembe kell venni az alkalmazott módszer sajátosságait [55]. Ennek következtében a morfológiai paraméterek értelmezése és az eredmények összehasonlíthatósága nagymértékben függ az alkalmazott módszertől.

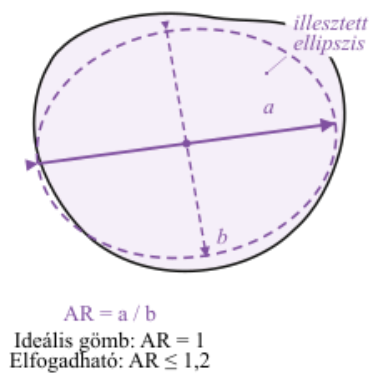
(a) — Cirkularitás (C)



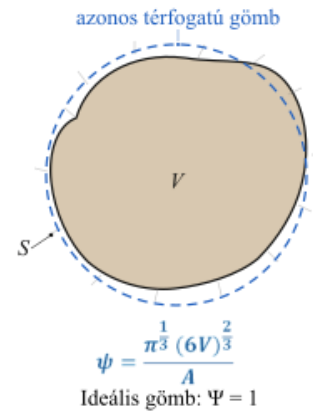
(b) — Feret-átmérők



(c) — Oldalarány (AR)



(d) — Wadell-féle szfericitás (Ψ)



4. ábra Pelletek morfológiai jellemzésére alkalmazott alaki paraméterek

1.2.3.1 Köralakúság, cirkularitás (Circularity, C)

Egy tökéletes gömb vetületi képe a kör. Egy közel gömb alakú szemcse alakjának kvantitatív jellemzésére az egyik leggyakrabban alkalmazott paraméter a köralakúság vagy cirkularitás, amely kétdimenziós vetületi képanalízis alapján számítható:

$$C = \frac{4\pi A}{P^2}$$

ahol:

C – a cirkularitás,

A – a részecske vetületi területe,

P – pedig a részecske kerülete.

A szabályos, közel gömb alakú pelletek cirkularitása az 1,0-hez közelít. Minél nagyobb a cirkularitás értéke, annál szabályosabb a részecske vetületi alakja, ami kedvező lehet az egyenletes filmbevonat kialakítása szempontjából. A $C \geq 0,90$ érték kedvező morfológiai jellemzőnek tekinthető [56].

1.2.3.2 Feret-átmérők

A Feret-átmérők a részecske adott irányból mért méretét fejezik ki, két párhuzamos érintő egyenes közötti távolságot jelentenek. A maximális Feret-átmérő ($Feret_{max}$) a részecske legnagyobb vetületi szélességét adja meg. A minimális Feret-átmérő ($Feret_{min}$) a legkisebb vetületi szélességet jelöli. A két érték hányadosa, vagyis a:

$$Feret_{arány} = \frac{Feret_{max}}{Feret_{min}}$$

arány jól használható alakjellemező paraméterként, mivel információt ad a részecske anizotrópiájáról és az ideális gömbalaktól való eltérés mértékéről [56].

1.2.3.3 Oldalarány (Aspect Ratio, AR)

Az oldalarány a pellet alakjának egyik leggyakrabban alkalmazott morfológiai jellemzője. A részecske főtengelyének és kistengelyének hányadosaként definiálható, tehát a vetületi képre illesztett ellipszis legnagyobb és legkisebb tengelyének arányát fejezi ki:

$$AR = \frac{d_{major}}{d_{minor}}$$

ahol:

AR – az oldalarány,

d_{major} – a főtengelyhossza,

d_{minor} – a főtengelyre merőleges kistengely hossza.

Tökéletes kör, illetve ideális gömb alakú pellet kétdimenziós vetülete esetén az AR értéke 1,0, míg az ettől nagyobb értékek az alak torzulására utalnak. Az ipari gyakorlatban általában az $AR \leq 1,2$ értéket tekintik elfogadhatónak, mivel ez már megfelelő gömb alak és kedvező bevonhatóságot jelent [56,57].

1.2.3.4 Wadell-féle szfericitás

A háromdimenziós alak pontosabb leírására a Wadell-féle szfericitás (ψ) használható, amely a részecske térfogata és teljes felszíne alapján jellemzi a gömb alakot:

$$\psi = \frac{\pi^{\frac{1}{3}} (6V)^{\frac{2}{3}}}{A}$$

ahol:

V – a részecske térfogata,

A – a teljes felszíne.

Az ideális gömb esetén az értéke 1, míg az ettől való eltérés az alak torzulását jelzi. Mivel ez a paraméter a teljes háromdimenziós geometriát figyelembe veszi, pontosabb képet ad a részecske gömb alakjáról, mint a kizárólag kétdimenziós vetületi jellemzők. Meghatározása mikroszámítógépes tomográfiával (μ CT) vagy szinkrotron-sugárzásos röntgenmikrotomográfiával (SR- μ CT) végezhető. Ezek a módszerek jelenleg az ipari minőségellenőrzésben még korlátozottan alkalmazhatók [58,59].

1.2.4 Felületi morfológia és érdesség

A pellet felületi morfológiája meghatározó szerepet játszik a hatóanyagréteg és a filmbevonat kialakulásában. Közvetlenül befolyásolja a bevonóanyag eloszlását, a lokális rétegvastagságot és ezen keresztül a felszabadulási kinetikát is. A kiindulási felület topográfiája ezért nemcsak technológiai, hanem biofarmáciai szempontból is fontos. Sarkar és munkatársai 2014-ben igazolták, hogy extrúziós–szferonizációs eljárás során a kiindulási porfrakció szemcsemérete szignifikáns összefüggést mutat a pelleték felszíni érdességével [60]. A felületi érdesség jellemzésére gyakran az aritmetikai középérdességet (Ra) alkalmazzák. Minél nagyobb az Ra -értéke, annál egyenetlenebb a felszín, ami növeli a valós felületet az ideális gömb alapján számított névleges felülethez képest. Ennek következtében az egyenletes hatóanyagréteg vagy filmbevonat kialakításához nagyobb anyagmennyiségre van szükség, és lokális rétegvastagság ingadozásra és diffúziós inhomogenitásra kell számítani. Ezek a tényezők végső soron a hatóanyag-leadás változásához vezethetnek. Ezért a felületi topográfia kontrollja a rétegzett pelleték egyik fontos minőségi jellemzőjének tekinthető.

A különböző pellet típusok felületi tulajdonságai jelentősen eltérhetnek. Chopra és munkatársai profilometriai vizsgálatokkal kimutatták, hogy bevonat nélküli mikrokristályos cellulóz (MCC) pelletek esetében az R_a értéke 2,1–3,8 μm között alakult, míg etilcellulóz-alapú filmbevonat felvitele után ez 0,9–1,4 μm -re csökkent. Ez arra utal, hogy a filmréteg nemcsak a hatóanyag-leadást szabályozza, hanem a kiindulási felszint is részben kiegyenlíti [61]. A cukorgömbök felszíne általában simább, jellemző R_a -értékük körülbelül 0,8–1,5 μm , ami kedvez az egyenletes bevonatképződésnek, viszont a kisebb érdesség miatt a mechanikai adhézió gyengébb lehet a hordozómag és a hatóanyagréteg között. A 3D-nyomtatott felületek esetében az érdességet a rétegenkénti felépítésből adódó úgynevezett lépcsőzetesség (stepping effect) határozza meg. SLA-technológiánál 25 μm -es rétegvastagság mellett a horizontális felszíneken jellemzően 0,5–1,5 μm , míg vertikális vagy ferde felületeken 1,5–4,0 μm közötti R_a értékek mérhetők. Ez a heterogenitás a nyomtatási orientáció megfelelő megválasztásával, illetve utókezeléssel, például UV-utókeményítéssel vagy polírozással csökkenthető [19].

1.2.5 Oldhatóság és ozmotikus aktivitás

Az inert hordozómag oldhatósága és ozmotikus tulajdonságai jelentős kritikus minőségi jellemzőknek (CQA) tekinthetők. Közvetlenül befolyásolják a filmrétegen belüli mikrokörnyezetet és a hatóanyag-leadás mechanizmusát. Vízoldható magok esetében a folyadék behatolását követően a mag részleges/teljes oldódása ozmotikus nyomáskülönbséget hozhat létre a filmbevonattal határolt szemcsén belül. Ez fokozhatja a diffúziós hajtóerőt és ezáltal módosíthatja a felszabadulási kinetikát. Kállai és munkatársai 2010-ben végzett vizsgálatai igazolták, hogy vízoldható (cukor, izomalt) alapú és vízoldhatatlan alapú magok alkalmazása azonos filmréteg-összetétel és -vastagság mellett is diklofenák-nátrium esetén szignifikánsan eltérő hatóanyag-leadási profilt eredményezett különösen magasabb ozmolalitású kioldó közegben való vizsgálat során. Ez a megfigyelés alátámasztja, hogy a hordozómag nemcsak passzív szerkezeti elem, hanem a rendszer felszabadulási viselkedését aktívan befolyásoló funkcionális komponens is lehet. Ennek megfelelően a mag oldhatósági és ozmotikus jellemzőinek kontrollja a módosított hatóanyag-leadású pelletkészítmények fejlesztése során fontos tervezési szempontnak tekinthető [62].

1.3 Az inert pelletmagok szerepe és típusai

Az inert hordozómagok (starter pellet, inert core, beads) a rétegzett pellet szerkezeti komponensei. Szerepük kettős: egyrészt geometriailag jól definiált és reprodukálható alapot biztosítanak a hatóanyagtartalmú réteg és a funkcionális filmbevonat egyenletes felviteléhez, különösen fluidágyas technológia alkalmazása során. A megfelelő gömbalak, a sima felület és a kellő mechanikai szilárdság elengedhetetlenek ahhoz, hogy a bevonat egyenletes vastagságban kerüljön a pellet felületére és a bevonási folyamat biztonságosan, reprodukálható módon valósuljon meg. Másrészt az inert magok biofarmáciai jelentősége az utóbbi években egyre inkább előtérbe került. Korábban főként szerkezeti hordozóként tekintettek rájuk, ma már egyértelmű, hogy fiziko-kémiai tulajdonságaik, például vízdékonyságuk, higroszkóposságuk vagy ozmotikus aktivitásuk közvetlenül befolyásolhatják a mikrokörnyezet pH-ját, a folyadék behatolásának sebességét és ezen keresztül a hatóanyag-leadás kinetikáját is. Ennek alapján az inert mag nem pusztán passzív hordozónak, hanem a teljes rendszer biofarmáciai viselkedését is alakító funkcionális komponens [16,26].

1.3.1 Cukorgömbök

A cukorgömbök (Globuli sacchari, Sugar spheres) a rétegzett technológia legrégebben alkalmazott és mindmáig egyik legelterjedtebb inert hordozómagjai közé tartoznak. Ipari alkalmazásuk az 1950-es évekre nyúlik vissza: a Dexedrine Spansule készítményben már 1952-ben is cukoralapú gömbmagokat használtak a hatóanyagtartalmú réteg felvitelének hordozójaként [63]. A cukorgömbök bevezetése technológiai mérföldkőnek tekinthető, mivel lehetővé tette a többegységes, rétegzett felépítésű, módosított hatóanyag-leadású rendszerek ipari léptékű gyártását. A szabályos gömbalak, a kedvező felületi simaság és a megfelelő mechanikai szilárdság együttesen hozzájárultak az egyenletes és reprodukálható bevonatképzéshez, valamint a kontrollált hatóanyag-leadási profil kialakításához [16].

1.3.1.1 Összetétel és gyógyszerkönyvi specifikációk

A cukorgömbök jellemzően szacharózból és kukoricakeményítőből felépülő, többkomponensű inert hordozómagok. A szacharóz adja a részecskék kristályos, kompakt szerkezetének alapját, míg a kukoricakeményítő kötőanyagként és szerkezetstabilizáló összetevőként járul hozzá a megfelelő mechanikai tulajdonságok kialakulásához,

elősegítve a szacharózkristályok közötti kohézió létrejöttét a gyártás során. Az Amerikai Egyesült Államok Gyógyszerkönyve (United States Pharmacopeia–National Formulary, USP–NF) szerint a cukorgömbök szacharóztartalma 62,5–91,5 m/m% közötti lehet. Ezzel összhangban az Európai Gyógyszerkönyv előírása szerint a szacharóztartalom felső határa 92 m/m%. A fennmaradó hányadot a kukoricakeményítő mennyisége adja [52,64,65].

1.3.1.2 Forgalomban elérhető cukorgömbök

A pellettechnológiában alkalmazott cukorgömbök több gyártótól, különböző márkanevek alatt elérhetők. Napjainkban számos mérettartományban érhető el cukorgömb frakció. A legkisebb szemcseméret frakció alsó mérete 200 μm , de akár 1700-2000 μm tartományba eső frakció is elérhető a gyógyszeripar számára. A rétegzett szerkezetű pelletek előállításához leggyakrabban az 500–1000 μm -es szemcseméretfrakciót alkalmazza a gyógyszerkészítmények gyártója. Ez a mérettartomány kedvező egyensúlyt teremt a fluidizációs viselkedés, a mechanikai stabilitás és a bevonatvastagság pontos szabályozhatósága között [16].

1.3.1.3 Fizikai és mechanikai jellemzők

A cukorgömbök kedvező fizikai és mechanikai tulajdonságaik miatt jól alkalmazhatók rétegzett pelletek előállításához. Alakjuk általában közel ideális gömbalakú, amit az is jelez, hogy oldalarányuk többnyire 1,09–1,11 közötti. Ez a nagyfokú geometriai szabályosság elősegíti az egyenletes bevonatképződést. A friabilitási értékük rendszerint 0,5–1,0% között alakul, ami megfelelő mechanikai ellenállóképességre és jó technológiai feldolgozhatóságra utal. A cukorgömbök mechanikai stabilitása általában megfelelő ahhoz, hogy a fluidágyas rétegzés és bevonás során fellépő mechanikai igénybevételnek ellenálljanak. Felületük viszonylag sima és alacsony érdességű, ami kedvez az egyenletes hatóanyagtartalmú réteg- és filmbevonat kialakításának, valamint hozzájárul a rétegvastagság jó reprodukálhatóságához [25].

1.3.1.4 Oldódási kinetika és ozmotikus hatás

A cukorgömbök egyik legfontosabb sajátossága a vízzel való érintkezés hatására történő viselkedésük. Marabi és munkatársai kimutatták, hogy egy 706 μm átmérőjű cukorgömb desztillált vízben, 30 °C-on kevesebb, mint 75 másodperc alatt teljesen oldódik [66]. Ez a gyors oldódási folyamat a bevonattal rendelkező rendszerek működését alapvetően

befolyásolja. Ha a cukorgömböt félig áteresztő vagy diffúziót korlátozó filmréteg veszi körül, a bevonaton keresztül bejutó víz a mag szacharóztartalmának az oldódását idézi elő. Ennek következtében a film belső felszínén telített, nagy ozmotikus aktivitású szacharózoldat alakul ki, amelyben a mag keményítőtartalma diszpergált állapotban marad. A kialakuló koncentrációkülönbség hidrosztatikai nyomást generál, amely ozmotikus hajtóerőként hozzájárulhat a hatóanyag-felszabadulásához [67,68].

Ozturk és munkatársai etil-cellulózzal bevont, fenilpropanolamint tartalmazó cukorgömbök vizsgálata során arra a következtetésre jutottak, hogy a hatóanyag-leadást elsődlegesen az ozmotikus nyomás vezérli, míg a vízzel telített pórusokon keresztüli diffúzió inkább másodlagos szerepet tölt be [69].

LeComte és munkatársai részletesen elemezték a filmréteg repedésének kockázatát cukorgömb-alapú, etil-cellulózzal bevont pelletkészítményekben. Eredményeik szerint a bevonó polimer mechanikai tulajdonságai, különösen a rugalmassági modulus és a szakadásig mérhető nyúlás, döntően meghatározzák, hogy a belső ozmotikus nyomás hatására kialakul-e repedés, vagy a filmréteg képes megőrizni szerkezeti integritását [70].

Amennyiben a filmréteg túl merev és korlátozott alakváltozási képességgel rendelkezik, a mag oldódása során kialakuló belső nyomás repedésképződéshez vezethet, ami hirtelen hatóanyag-felszabadulást vagy a leadási profil változását eredményezheti. Ugyanakkor megfelelően lágyított, nagyobb nyúlékonyságú polimerrendszerek esetén a bevonat rugalmas deformációval képes kompenzálni a belső nyomásváltozásokat. A filmbevonat formulálása szempontjából: a polimerösszetétel és a lágyítószer tartalom megfelelő megválasztása kulcsszerepet játszik a szerkezeti stabilitás, valamint a kontrollált és reprodukálható hatóanyag-leadás biztosításában [71].

1.3.1.5 Higroszkóposág és kompatibilitási szempontok

A cukorgömbök egyik fontos technológiai sajátossága, hogy nedvességfelvételük nagymértékben függ a környezeti relatív páratartalomtól. A szacharóz esetében 25 °C-on körülbelül 84–85% relatív páratartalom jelenti azt a kritikus határértéket, amely alatt a vízfelvétel általában mérsékelt marad. E határérték közelében, illetve afölött azonban a nedvességfelvétel jelentősen fokozódik. Ennek következtében magas relatív páratartalom mellett történő tárolás során a cukorgömbök belső szerkezetében is számottevő víztartalom alakulhat ki. Ez különösen problémát jelenthet nedvességérzékeny

hatóanyagok, például acetilszalicilsav vagy béta-laktám típusú antibiotikumok rétegzése esetében. Ilyen környezetben fokozódhat a hidrolitikus bomlás kockázata. A magból kiinduló vagy a feldolgozás során megkötött nedvesség ugyanis olyan lokális mikrokörnyezetet alakíthat ki, amely elősegíti a kémiai degradációt. Ilyen esetekben a kompatibilitás javítása érdekében a hatóanyagtartalmú réteg felvitele előtt záróréteg alkalmazása szükséges, jellemzően hidroxipropil-metilcellulóz vagy kereskedelmi ún. ready-to-use filmképző rendszerek, például Opadry® felhasználásával. Ez a záróréteg fizikai diffúziós gátként működik, mérsékelve a nedvesség vándorlását és hozzájárulva a formuláció stabilitásának megőrzéséhez [37,72].

1.3.1.6 Üreges szerkezet kialakításának lehetősége

A cukorgömbök ozmotikus aktivitása nemcsak technológiai kihívást jelenthet, hanem bizonyos esetekben tudatosan kihasználható előnyös tulajdonság is lehet. Zhang és munkatársai egy olyan üreges szerkezetű, bioadhezív és úszó multipartikuláris rendszert fejlesztettek, amelyben a víz bejutását követően a mag oldódása, valamint az ennek nyomán kialakítható gázzal töltött üreg biztosította a pelletek felhajtóerejét. Az így létrejövő alacsony sűrűségű, úszó rendszer meghosszabbította a gyomorban való tartózkodási időt, ami előnyös lehet azoknál a hatóanyagoknál, amelyek felszívódása elsősorban a felső gasztrointesztinális szakaszban történik. Ez a példa jól mutatja, hogy az inert hordozómag fiziko-kémiai tulajdonságai, különösen oldhatósága és ozmotikus jellege, megfelelő formulációs tervezéssel nemcsak a hatóanyag-leadás kinetikájának, hanem a gyógyszerforma helyspecifikus működésének szabályozására is felhasználhatók [73,74].

1.3.2 Mikro kristályos cellulóz pelletmagok

A mikrokristályos cellulózt a szakirodalom az extrúziós-szferonizációs technológia egyik legfontosabb alapanyagaként tartja számon. Víz jelenlétében az MCC olyan képlékeny masszát képez, amely megfelelő belső kohézióval és alakíthatósággal rendelkezik. Ez elősegíti az extrudátum egyenletes darabolását, majd a szferonizátorban történő kerekedését. Dukić-Ott és munkatársai kritikai összefoglalójukban kiemelték, hogy ebben kulcsszerepe van az MCC kapilláris szerkezetéből adódó vízmegkötő képességnek: a víz az extrudátum belsejében marad, így biztosítja a szferonizációhoz szükséges képlékenységet és szerkezeti stabilitást. Ez a mechanizmus magyarázza, hogy az MCC-

alapú rendszerek miatt formálhatók jól és miért adnak reprodukálható, közel gömb alakú pelleteket az extrúziós-szferonizációs technológia során [75].

Gyártástechnológia

Az MCC-alapú pellet előállítása leggyakrabban extrúziós-szferonizációs eljárással történik, amely a nedves granulálás egyik speciális, több lépésből álló formája [24].

A folyamat fő lépései a következők:

- **Poranyag homogenizálása:** az MCC, a hatóanyag(ok) és az egyéb segédanyagok homogén elkeverése.
- **Nedvesítés és gyúrás:** víz hozzáadásával jól formálható, képlékeny massa kialakítása.
- **Extrudálás:** a nedves massa átnyomása 1–3 mm átmérőjű furatokat tartalmazó extrudáló lemezen, hengeres extrudátum képzése.
- **Szferonizálás:** az extrudátum feldarabolása, majd lekerekítése nagy fordulatszámú, keresztbarázdált tárcsával felszerelt szferonizátorban.
- **Szárítás:** a pellet nedvességtartalmának csökkentése.

Az MCC fizikai tulajdonságai, különösen a szemcseméret, a porozitás és a sűrűség, jelentősen befolyásolják, hogy mennyi víz szükséges a megfelelő massa kialakításához, és ez végső soron a pellet minőségére is hatással van. A víz és az MCC közötti kölcsönhatás határozza meg a massa képlékenységet, ami közvetlenül befolyásolja az extrudálhatóságot és a szferonizáció eredményességét. Heng és Koo 11 különböző minőségű MCC-t vizsgálva kimutatták, hogy az MCC sűrűsége szignifikáns összefüggést mutat az optimális vízigénnyel, valamint a kialakuló pelletek oldalarányával. A nagyobb sűrűségű MCC-típusok eltérő vízfelvételt és eltérő morfológiai tulajdonságokat mutattak, ami jól jelzi, hogy a kiindulási alapanyag jellemzői meghatározó szerepet játszanak a pelletképződés során [76].

1.3.2.1 Fizikai és mechanikai jellemzők

Az MCC-alapú pelletek kedvező mechanikai tulajdonságokkal rendelkeznek, ezért jól alkalmazhatók erőteljes technológiai műveletekben. Mechanikai stabilitásuk általában meghaladja a cukorgömbökét, ami előnyös lehet a fluidágyas rétegzés és bevonás során fellépő igénybevétellel szemben. Friabilitásuk rendszerint 0,3% alatti érték, ami jó mechanikai ellenállást jelez. Geometriai szempontból az MCC-alapú pelletek alakja is

kedvező. Az oldalarány általában 1,09–1,12 közé esik, ami megfelelő gömb alakot és kedvező fluidizációs viselkedést mutat. Valódi sűrűségük hélium-piknométerrel mérve általában 1,57–1,60 g/cm³, míg fajlagos felületük Brunauer-Emmett-Teller (BET) nitrogénadszorpciós módszerrel meghatározva 1–3 m²/g tartományba esik. Ez az érték rendszerint magasabb, mint a cukorgömbök esetében, ami a cellulóz kapilláris-porózus szerkezetével magyarázható. A nagyobb fajlagos felület és a kapilláris szerkezet egyaránt befolyásolja a vízfelvételt, a filmréteg tapadását és bizonyos esetekben a hatóanyag-leadás mechanizmusára is hatással lehetnek [16,76].

1.3.2.2 Biofarmáciai jellemzők

Az MCC-alapú pelletmagok vízben nem oldódnak, ezért a rétegzett rendszerekben nem alakul ki a filmréteg alatt belső ozmotikus nyomás. Ez lényeges különbség a vízdoldható cukorgömbökhöz képest.

Muschert és munkatársai etilcellulózzal bevont, MCC és cukorgömb alapú rétegzett pelleteket hasonlítottak össze, és azt találták, hogy fiziológiás ozmolalitású közegben (0,28–0,62 osmol/kg) a mag típusa, a jó vízdoldékonysággal rendelkező hatóanyag, diltiazem-hidroklorid, esetén nem okozott szignifikáns különbséget a kioldódási profilban. Ez arra utal, hogy normál fiziológiás körülmények között a hatóanyag-leadást elsősorban a filmréteg permeabilitása és a hatóanyag diffúziója határozza meg. Viszont erősen hiperozmolális közegben (1,86–3,58 osmol/kg) csökkent hatóanyag-leadást figyeltek meg. A szerzők ezt azzal magyarázták, hogy a külső közeg ozmolalitása és a filmréteg permeabilitása együtt befolyásolja a víz beáramlását, ez pedig módosítja a diffúziós hajtóerőt. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy az MCC-magok ozmotikus inertsége fiziológiás környezetben stabil, diffúzió által meghatározott hatóanyag-leadást eredményez, amely kevésbé érzékeny a belső nyomásváltozásokra [77,78].

1.3.2.3 Hatóanyag-adszorpció és biohasznosulási szempontok

Az MCC kapilláris-porózus szerkezete és viszonylag nagy fajlagos felülete lehetővé teszi, hogy egyes hatóanyagok adszorbeálódjanak a felületén, okklúziót eredményezve. Ez különösen azoknál a molekuláknál lehet jelentős, amelyek ionos kölcsönhatásra vagy hidrogénkötés kialakítására képes funkciós csoportokkal rendelkeznek és kapcsolatba léphetnek a cellulóz hidroxilcsoportjaival.

Rivera és Ghodbane vizsgálatai szerint a famotidin in vitro körülmények között számottevő mértékben adszorbeálódott az MCC-alapú hordozó felületén. Ez a jelenség befolyásolhatja a hatóanyag-leadás sebességét és bizonyos esetekben a biohasznosulásra is hatással lehet, különösen nagy fajlagos felületű vagy magas MCC-tartalmú rendszerekben. Mindez arra utal, hogy MCC-alapú összetételek fejlesztésekor nemcsak a mechanikai és technológiai tulajdonságokat, hanem a hatóanyag és a hordozó közötti kölcsönhatásokat is figyelembe kell venni. Ez fontos olyan farmakonok esetében, amelyek kémiai affinitást mutathatnak a cellulóz szerkezetéhez [79].

1.3.2.4 MCC-alapú pelletmagok viselkedése MUPS-tablettázás során

A többegységes pelletrendszerek tablettázása, vagyis a MUPS-tabletták előállítása, különösen érzékeny technológiai lépés, mivel a préselési erő károsíthatja a pelletbevonatot, és ezáltal megváltoztathatja a hatóanyag-leadási profilt. Thio és munkatársai 2022-ben etilcellulózzal bevont, MCC- és kroszpovidon-alapú pelletmagokat hasonlítottak össze MUPS-tablettákban. Eredményeik szerint az MCC-maggal készített pelletek jobban ellenálltak a préselés során alkalmazott nyomásnak és bevonatuk nagyobb mértékben megőrizte épségét. Ennek háttérében az MCC kedvező deformációs viselkedése áll, mivel a kompresszió során képes részben elnyelni és elosztani a mechanikai terhelést, így csökkenti a filmréteg repedésének vagy leválásának kockázatát. A vizsgálat azt is kimutatta, hogy a kroszpovidon-alapú magok merevebben viselkedtek, ami nagyobb helyi feszültséget és gyakoribb bevonatsérülést eredményezett. A vizsgálat jól bizonyítja, hogy a hordozómag mechanikai tulajdonságai nemcsak a pelletképzés és a bevonás során, hanem a végső gyógyszerforma szerkezeti stabilitása szempontjából is meghatározóak [80].

1.3.3 Izomalt pelletmagok

Az izomalt egy diszacharid-eredetű cukoralkohol, amelyet szacharózból állítanak elő. A gyártás során a szacharóz először enzimatis transzglükózidációval izomaltulózzá (palatinózzá) alakul, majd ezt katalitikus hidrogénezéssel redukálják. A végtermék fő komponensei az 1,6-glükózil-szorbit (1,6-GPS) és az 1,1-glükózil-mannit (1,1-GPM), amelyek aránya az alkalmazott izomaltminőségtől függően eltérő lehet. Ez az összetétel alapvetően befolyásolja az izomalt fizikai-kémiai tulajdonságait, például oldhatóságát,

higroszkóposágát és kristályos szerkezetét, amelyek a pelletek előállítása szempontjából is fontosak [16,62].

1.3.3.1 Gyógyszerkönyvi minősítés

Az izomalt gyógyszeripari alkalmazhatóságát az is alátámasztja, hogy több nemzetközi gyógyszerkönyvben is hivatalos monográfiával szerepel. Az Európai Gyógyszerkönyv, az Egyesült Államok Gyógyszerkönyve, a Brit Gyógyszerkönyv (BP) és a Japán Gyógyszerkönyv (JP) egyaránt tartalmaz monográfiát az izomaltalra vonatkozóan. Ez nemcsak a minőségi és tisztasági követelmények egyértelmű meghatározását jelenti, hanem szabályozási szempontból is előnyt biztosít. A széles körű gyógyszerkönyvi elfogadottság megkönnyíti az izomalt nemzetközi alkalmazását, valamint az erre épülő készítmények fejlesztését és engedélyezését is [52,64,81,82].

1.3.3.2 Kereskedelmi forgalomban elérhető segédanyagok

Az izomalt gyógyszeripari célra fejlesztett változatainak egyik forgalmazója a BNEO GmbH, amely galenIQ™ márkanév alatt gyárt izomalt segédanyagokat. Fontos azonban megjegyezni, hogy az izomalt nem kizárólag ehhez a gyártóhoz köthető, többek között a Cargill (Cargill Isomalt termékcsalád) is elérhető a gyógyszeripar számára. A termékcsalád különböző szemcseméretű és eltérő technológiai tulajdonságú változatokat foglal magában, így az adott felhasználási célhoz jól illeszthető alapanyag választható ki. Rétegzési műveletekhez, különösen inert pelletmagként, jelenleg a galenIQ™ 960 a legalkalmasabb. Ez a típus 380 µm-es szemcseméret átmérővel rendelkezik, ami kedvező bevonhatóságot biztosít. Közvetlen préseléshez jellemzően a galenIQ™ 720 és 721 típusokat alkalmazzák. Nedves granuláláshoz ezzel szemben a galenIQ™ 800 és 801 változatok bizonyultak alkalmasnak [16].

1.3.3.3 Fizikai és mechanikai jellemzők

A galenIQ™ 960 morfológiai paraméterei a cukorgömbökénél kevésbé kedvezőek, de továbbra is iparilag elfogadható gömbformát mutatnak. Az izomalt pelletek morfológiai és mechanikai jellemzői megfelelnek a starter magokkal szemben támasztott alapvető technológiai követelményeknek. Ugyanakkor egyes tulajdonságaik főként az oldhatóságuk és a higroszkóposáguk a cukorgömböktől eltérő biofarmáciai viselkedést eredményezhetnek [16].

1.3.3.4 Alacsony higroszkóposság és cukormentes jelleg

Az izomalt egyik legfontosabb technológiai előnye az alacsony higroszkópossága. A segédanyag 25 °C-on egészen 85% relatív páratartalomig gyakorlatilag nem higroszkópos, és számottevő vízfelvétele csak ezen érték felett figyelhető meg. Ezzel szemben a kristályos szacharóz magas relatív páratartalom mellett, különösen az $RH_0 \approx 84\text{--}85\%$ érték közelében és afölött, jelentősen nagyobb vízfelvételre képes. A kisebb vízfelvétel kedvezőbb környezetet biztosít a bevonat alatti rétegben, ami előnyös nedvességérzékeny hatóanyagok esetén. Ennek köszönhetően csökkenhet a hidrolitikus bomlás kockázata, javulhat a kémiai stabilitás és egyszerűbbé válhat a gyártási és tárolási körülmények szabályozása [16].

Az izomalt cukormentes, poliol típusú segédanyag, ezért klinikai szempontból is kedvező tulajdonságokkal rendelkezik. Nem kariogén, mivel a szájüregi mikroflóra nem fermentálja, így nem járul hozzá a fogszuvasodás kialakulásához. Emellett alacsony glikémiás indexű, ezért a szacharózhoz képest kisebb vércukorszint-emelkedést okoz. További előnye, hogy laktóz- és gluténmentes, így speciális diétás igényű betegcsoportokban is jól alkalmazható. Ezek a tulajdonságok értékessé teszik az izomaltot a pediátriai, diabetológiai és egyéb betegközpontú formulációk fejlesztése során [72].

1.3.3.5 Az izomalt inert pelletként való első igazolása

Kállai és munkatársai 2010-ben az *AAPS PharmSciTech* folyóiratban megjelent közleményükben elsőként igazolták, hogy az izomalt inert magként is alkalmazható rétegzett, módosított hatóanyag-leadású pelletkészítmények előállításában [62]. A szerzők diklofenák-nátrium modellhatóanyaggal és Eudragit® RL/RS alapú filmbevonattal vizsgálták, hogy a különböző hordozómagok hogyan befolyásolják a hatóanyag-leadást. Eredményeik szerint az izomalt alapú pelletek a cukorgömbökhöz hasonló ozmotikus viselkedést mutattak. Az MCC-magokhoz képest mindkét vízdoldható hordozó a cukor és az izomalt szignifikánsan gyorsabb hatóanyag-felszabadulást eredményezett izoozmotikus kioldási közegben. Az eredmények jól mutatják, hogy a hordozómag oldhatósága és ozmotikus tulajdonságai meghatározó szerepet játszanak a bevont pelletek hatóanyagleadásában [62].

1.3.3.6 Izomalt és a 3D-nyomtatás

Az izomalt alkalmazása az utóbbi években az additív gyártási technológiák felé is bővült. Több vizsgálat igazolta, hogy fizikai tulajdonságai, különösen kedvező olvadékviselkedése és viszonylag alacsony, 145–150 °C közötti olvadási tartománya, alkalmassá teszik hot-melt extrúzió alapuló, olvadékdepozíciós 3D-nyomtatási eljárásokhoz (fused deposition modeling, FDM). Az izomaltot két izomer alkot: 1,6-GPS (6-O- α -D-glükopiranozil-D-szorbit) és 1,1-GPM (1-O- α -D-glükopiranozil-D-mannit), amelyek aránya a kereskedelmi típustól függően változó: a galenIQ™ 900 és 960 esetében 1:1, a galenIQ™ 721 és 981 esetében 3:1. Mivel a két izomer olvadáspontja eltérő, ez az arány az olvadási karakterisztikát is befolyásolja. Ipari fejlesztési szinten a BENEIO GmbH által forgalmazott galenIQ™ termékcsalád esetében is ismert az izomalt alkalmazása 3D-nyomtatott minitabletták és más szilárd gyógyszerformák fejlesztésében. Hőstabilitása, kristályos szerkezete és cukormentes jellege együtt teszik vonzó segédanyaggá a digitálisan tervezett, additív gyártással előállított készítményekben. Az izomalt így nemcsak hagyományos pelletmagként, hanem a Pharma 4.0 szemléletében is ígéretes alapanyag [18].

1.3.4 Borkósav alapú funkcionális pelletmagok

A borkósav pelletek (TAP – tartaric acid pellets), az inert magok egy speciális csoportját alkotják. Ezek a magok nemcsak szerkezeti hordozóként szolgálnak egy vízben oldhatatlan filmbevonattal rendelkező pellet esetében, hanem a bevonat alatti mikrokörnyezetet is befolyásolják. A víz bejutása után a borkósav oldódása kezdődik, és savas közeget alakít ki a filmréteg alatt. Ez különösen olyan hatóanyagoknál fontos, amelyek oldhatósága pH-függő, mert így a hordozómag közvetlenül hatással lehet a kioldódás sebességére. Ez indokolja, hogy az inert magot már nemcsak passzív hordozóként, hanem tudatosan megtervezett funkcionális komponensként is lehet értelmezni, amely a mikrokörnyezet szabályozásán keresztül befolyásolja a hatóanyagleadást [83].

A borkósav ($C_4H_6O_6$; $pK_{a1} = 2,98$; $pK_{a2} = 4,34$) egy vízzeloldékony, kristályos dikarbonsav. Egy TAP alapú rétegzett szerkezetű, permeabilis membránt tartalmazó pellet esetében víz bejutásával a borkósav oldódik, és a bevonat alatti térben általában 3–4 közötti helyi pH-t képes kialakítani. Ez a kémhatást csökkentő hatás előnyös lehet gyenge bázisjellegű

hatóanyagoknál, mivel ezek oldhatósága savas közegben lényegesen jobb, mint semleges vagy lúgos pH-n. Erre a megközelítésre példa a gyenge bázis dipiridamol, amelynek oldódását borkősav-tartalmú funkcionális pelletmagok alkalmazásával sikerült javítani magasabb pH-n. A savas mikrokörnyezet fenntartása a bevonat alatt segíthet abban, hogy a hatóanyag oldódása a teljes gasztrointesztinális tranzit során kedvező maradjon, még akkor is, amikor a külső közeg pH-ja a vékonybélben már semleges vagy enyhén lúgos [83].

Pareek és munkatársai 2019-ben dipiridamolt tartalmazó formulációban vizsgálták a borkősav-alapú pelletmagok szerepét. A dipiridamol gyenge bázisjellegű hatóanyag ($pK_a \approx 6,4$), amely pH 6,8-as foszfát pufferben rosszul oldódik, így biohasznosulása csökkenhet, valamint enteroszolvens készítmények esetén felszívódási ablak-probléma is kialakulhat. A borkősavat tartalmazó funkcionális inert mag alkalmazásával a hatóanyagleadás során a pelletben savas mikrokörnyezet jött létre, amely a bevonat alatt kedvező oldódási feltételeket biztosított, és lehetővé tette a dipiridamol oldódásának és felszabadulásának fenntartását az enterális pH-tartományban is. A vizsgálat jól mutatja, hogy a hordozómag kémiai összetétele és a kialakított mikrokörnyezet fontos eszköz lehet a pH-függő oldhatóságú hatóanyagok biofarmáciai optimalizálásában [83].

Az InstaSpheres® TA egyik fontos technológiai sajátossága, hogy a borkősav-alapú magot a gyártó előzetesen záróréteggel látja el. Ez a polimer réteg filmképző polimereket, lágyítószerkeket és tapadásgátló összetevőket tartalmaz, és bevonatot képez a savas mag körül. Ez az előkezelés megakadályozza, hogy a hatóanyag a rétegzés során közvetlenül érintkezzen a borkősavval, így csökkenti a savkatalizált bomlás és az esetleges inkompatibilitási problémák kockázatát. A záróréteg a víz bejutását is befolyásolja, ezáltal hozzájárul a savas mikrokörnyezet szabályozott kialakulásához [83].

1.3.5 Dikálcium-hidrogén-foszfát alapú pelletmagok

A dikálcium-hidrogén-foszfát-anhidrid (DCPA, CaHPO_4) alapú pelletek 80 m/m% DCPA-t és 20 m/m% mikrokristályos cellulózt tartalmaznak [84]. Mivel vízzoldhatatlanok, az MCC-alapú pelletekhez hasonlóan nem rendelkeznek ozmotikus hatással. Zakowiecki és munkatársai 2021-ben diklofenák-nátriumot tartalmazó, bifázisos hatóanyag-leadású MUPS-rendszerben hasonlították össze a DCPA-, MCC-, cukorgömb- és izomaltalapú pelletmagokat késleltetett (delayed release; DR) és nyújtott

hatóanyag-leadású (extended release; XR) bevonatok mellett. Eredményeik szerint a DCPA alapú pelletékből történt savas közegben (pH 1,2) a legalacsonyabb kioldódás, ami arra utal, hogy ebben az esetben az ozmotikus hatás nem játszik számottevő szerepet [84]. A DCPA-maggal rendelkező pelleték kedvező felületi konvexitást és egyenletes bevonatvastagságot mutattak, ami stabil filmréteg kialakulását segítette. Cal és munkatársai 2023-ban rozuvasztatin-kalciumot tartalmazó, azonnali hatóanyag-leadású MUPS formulációban alkalmaztak DCPA alapú pelletéket három különböző méretfrakcióban. Eredményeik szerint az ioncserélő kapacitás hiánya és az alacsony fajlagos felület, a DCPA esetében mintegy 0,5–1,5 m²/g, szemben az MCC 1–3 m²/g értékével csökkentette a hatóanyag-adszorpció valószínűségét. A rozuvasztatin mintegy 85%-a 30 percen belül felszabadult minden vizsgált méretfrakcióból, az elektronikus érzékelő vizsgálatok pedig megfelelő ízfedő hatást igazoltak [85].

1.3.6 Egyéb inert hordozómagok

A **mannit-alapú pelleték**. A mannit kellemes, enyhén édes íze miatt került gyógyszeripari forgalomba. Vízoldhatóságuk a cukorgömbökéhez hasonló, ugyanakkor higroszkóposságuk kedvezőbb, vagyis kevésbé érzékenyek a nedvességre. Ezek a tulajdonságok előnyösek gyermekgyógyászati alkalmazásokban, ezért a mannit-alapú pelleték ilyen készítményekben is megjelentek [86].

A **xilitol alapú pelleték**. A xilitol alapú pelleték egyesítik a xilitol kedvező tulajdonságait jellegzetes hűsítő hatását és alacsony glikémiás indexét a pelletetechnológia előnyeivel. Alkalmazásukat szájbán oldódó gyógyszerformákban is leírták, ahol az ízprofil meghatározó jelentőségű [62].

A **laktóz alapú pelletéket** elsősorban speciális alkalmazásokban használják, főként azonnal oldódó vagy IR hatóanyag-felszabadulású formulációkban. Szélesebb körű alkalmazásukat azonban korlátozza a laktóz viszonylag nagyobb nedvességérzékenysége, valamint az, hogy a laktázhiány világszerte gyakori és a felnőtt népesség jelentős részét érinti [87].

A **kolloid szilícium-dioxid magok** elsősorban olyan szilárd összetételekben alkalmazhatók, amelyek folyékony hatóanyagot vagy folyékony komponenst tartalmaznak. A szilika nagy adszorpciós kapacitása lehetővé teszi ezeknek a folyékony

összetevőknek a hatékony megkötését, így elősegíti azok stabil beépítését a szilárd rendszerbe [88].

A kereskedelmi forgalomban elérhető inert pelletmagok legfontosabb típusait és jellemző tulajdonságait az 1. táblázat foglalja össze.

1. táblázat Kereskedelmi forgalomban elérhető inert pelletmagok főbb típusai és jellemző tulajdonságaik

Mag anyaga	Kereskedelmi példák	Jellegzetes tulajdonságok és alkalmazási szempontok
Cukor + keményítő	Suglets® Pharm-a-spheres® Vivapharm® Sugar Spheres	Jó szfericitás és bevonhatóság Oldódásuk ozmotikus hatást válthat ki Higroszkóposak Nedvességérzékeny hatóanyagoknál záróréteg szükséges
MCC	Cellets® Celphere™ Ethispheres® Vivapur® MCC	Kiemelkedő mechanikai szilárdság, jó feldolgozhatóság Alkalmasak extrúziós–szferonizációs eljárásokhoz Ozmotikusan semlegesek Vízben gyakorlatilag oldhatatlan
Izomalt	galenIQ™	Cukormentes, nem kariogén; alacsony higroszkóposság Kedvező technológiai tulajdonságok; alternatíva a cukorgömbökkel szemben
DCPA + MCC	PharSQ® Spheres CM	Vízoldhatatlan, ozmotikusan semleges; alacsony adszorpciós hajlam Kedvező bevonati stabilitás
Borkősav	TAP; InstaSpheres® TA	Funkcionális inert magok; savas mikrokörnyezetet alakítanak ki Előnyösek gyenge bázis jellegű, pH-függő oldhatóságú hatóanyagok formulálásához
Mannit	SANAQ® Spheres	Kellemes íz, alacsony higroszkóposság Alkalmasak betegbarát, pediátriai formulációkhoz
Xilitol	Xylinerts®	Hűsítő érzet, nem kariogén; alacsony glikémiás index Érzékszervileg kedvező gyógyszerformákhoz alkalmasak
Laktóz	Lactose Pellets LS	Speciális alkalmazásokra korlátozódnak Nedvességérzékenység és laktózintolerancia limitálhatja felhasználásukat
Kolloid szilícium-dioxid	Aerosil® alapú rendszerek	Nagy adszorpciós kapacitás Folyékony komponensek megkötésére és szilárd rendszerbe építésére alkalmasak

1.4 Hatóanyag-rétegzés és filmbevonás

1.4.1 Rétegzési módszerek áttekintése

A hatóanyag inert magra történő felvitelére több technológiai megoldás áll rendelkezésre napjainkban. A megfelelő módszer kiválasztása számos tényezőtől függ. Meghatározó szempont a hatóanyag oldhatósága, stabilitása, az elérni kívánt hatóanyagtartalom és a rendelkezésre álló technológiai infrastruktúra. A technológiai döntés közvetlen hatással van a rétegvastagság egyenletességére, a hatóanyag-eloszlás homogenitására és végső soron a formulából történő kioldódási profil reprodukálhatóságára [25].

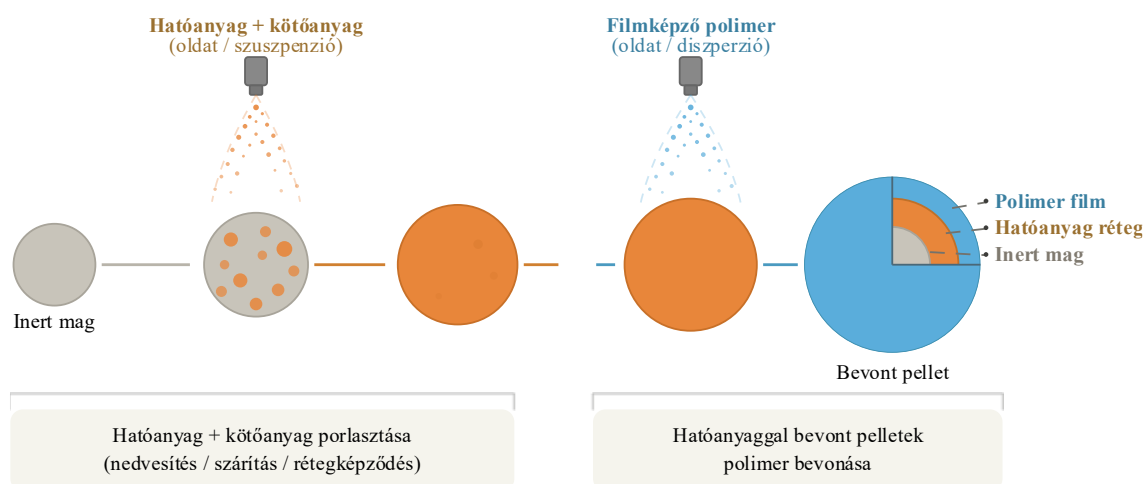
1.4.1.1 Oldatból történő rétegzési eljárás

Az oldatból történő rétegzés során a hatóanyagot a kötőanyagot tartalmazó folyadékban oldják. Tipikusan HPMC, polivinil-pirrolidon (PVP) vagy polivinil-alkohol (PVA) alkalmazható erre a célra, 2–10 m/m% koncentráció mellett. Az így kapott folyadékot leggyakrabban fluidágyas berendezésben porlasztják az inert magokra, miközben a cseppek a részecskék felületén megszáradva egyenletes és sima hatóanyagréteget képeznek. A felvitt hatóanyag mennyisége pontosan szabályozható. Hátrányként említhető a jelentős oldószerigény és a hosszabb folyamatidő, bizonyos hatóanyagok esetén a polimorf átalakulás kockázatával is számolni kell [89].

1.4.1.2 Szuszpenziós rétegzési eljárás

Rossz vízoldhatósággal rendelkező hatóanyagok esetén a rétegzés szuszpenzió formájában történik. A szuszpenziót leggyakrabban fluidágyas berendezésben porlasztják az inert magokra, csakúgy, mint az oldatos rétegzés során. Az eljárásnál kiemelt jelentőségű a szuszpenzió fizikai stabilitása, különösen az ülepedési hajlam. A porlasztás során a cseppméret-eloszlás és a porlasztás sebessége szintén kritikus paraméternek minősülnek. Ezek közvetlenül befolyásolják a rétegvastagság egyenletességét és a hatóanyag-eloszlás homogenitását [89,90].

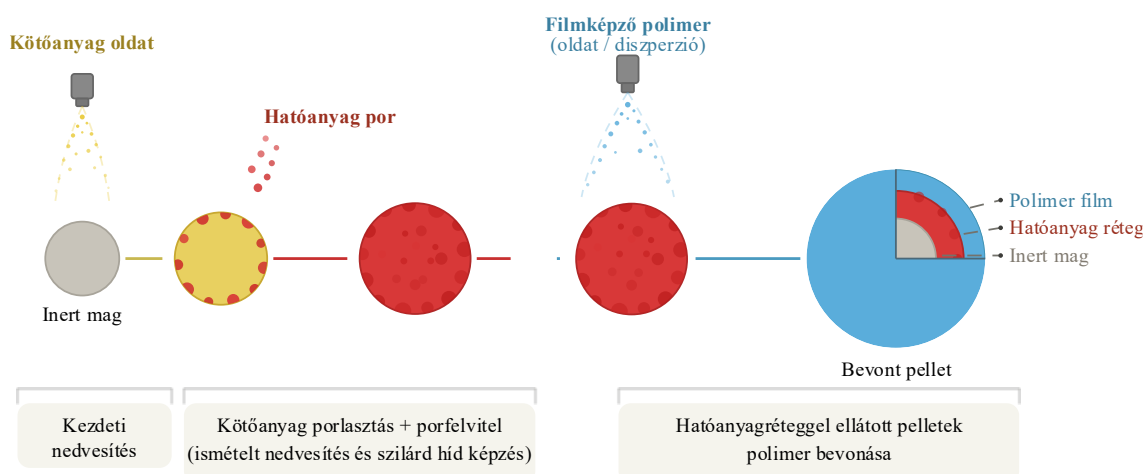
A hatóanyag oldatból, illetve szuszpenzióból történő rétegzési eljárás lépéseit az 5. ábra foglalja össze.



5. ábra Hatóanyag rétegzése pelletmagra oldatból vagy szuszpenzióból

1.4.1.3 Porrétegzési eljárás

A porrétegzés során (6. ábra) az inert mag felszínét kötőanyag-oldattal nedvesítik, egyidejűleg száraz hatóanyagport adagolnak a rendszerbe. Az eljárás előnyei közé tartozik az oldatos vagy szuszpenziós rétegzéssel szemben a lényegesen kisebb oldószerfelhasználás, a rövidebb szárítási idő, valamint a viszonylag könnyen elérhető, magas hatóanyagtartalom. Hátrányként jelentkezhet a réteg potenciálisan egyenetlenebb felszíne, ami később felvitt filmréteg homogenitását is befolyásolhatja, aminek következtében a farmakon felszabadulásának reprodukálhatóságára is hatással lehet [16,89,91].



6. ábra Hatóanyag felvitele a pelletmagra porrétegzéssel

1.4.2 Filmképző polimerek

A módosított hatóanyag-leadású filmréteg kialakítására gyakran alkalmazott filmképző az Eudragit[®] polimercsalád tagjai, amelyeket a Röhm & Haas (ma Evonik Industries AG) fejlesztett ki az 1950-es évektől.

Az Eudragit[®] polimerek metakrilát-alapú szintetikus kopolimerek, amelyek monomer-összetételük és az ionos funkciós csoportok jellege alapján eltérő pH-oldhatósági és permeabilitási tulajdonságokkal rendelkeznek. A jelen munka szempontjából kiemelt jelentőségű Eudragit[®] RS és RL típusok háromféle monomerből etil-akrilátból, metil-metakrilátból és trimetil-ammónium-etil-metakrilát-kloridból felépülő kopolimerek; a kvaterner ammóniumcsoportot a harmadik monomer hordozza, és ez teszi a polimert vízben áteresztetővé. Az Evonik hivatalos specifikációja szerint ennek a három monomernek a moláris aránya Eudragit[®] RS-ben 1:2:0,1, Eudragit[®] RL-ben pedig 1:2:0,2. A két típus tehát ugyanazokat a monomereket tartalmazza, és az egyetlen érdemi különbség, hogy az RL-ben a kvaterner ammónium-monomer aránya kétszerese az RS-ének, ami magyarázza az RL vízre nézve nagyobb áteresztőképességét és gyorsabb hatóanyagleadási profilját. A trimetil-ammónium-etil-metakrilát-klorid kvaterner ammóniumcsoportja a funkcionálisan meghatározó komponens, amely a film pH-független permeabilitásáért és a későbbiekben bemutatott kloridion-vezérelt hatóanyag-leadási mechanizmusért is felelős [92].

A pH-független, módosított hatóanyag-leadású alkalmazásokban legelterjedtebb típusok a következők [16,62,92]:

Eudragit[®] RS: kvaterner ammóniumcsoportokat tartalmazó kopolimer, alacsony permeabilitással és pH-független oldhatósági profillal. Önálló alkalmazás esetén az egyik leglassabb hatóanyag-leadási kinetikát biztosítja.

Eudragit[®] RL: több kvaterner ammóniumcsoport-tartalommal rendelkező kopolimer, amely nagyobb permeabilitást eredményez, mint az RS. RS-polimerrel kombinálva a keverési arány lehetővé teszi a membrán permeabilitásának módosítását.

Eudragit[®] NE: nemionos kopolimer, alacsony üvegesedési hőmérséklettel.

Az Eudragit[®] RS lágyítatlan polimerének üvegesedési hőmérséklete (T_g) megközelítőleg 64–65 °C, ezért szobahőmérsékleten rugalmas filmréteg előállításához lágyítószer

alkalmazása szükséges. A leggyakrabban alkalmazott lágyítószer a trietil-citrát (TEC), amelynek hatására a Tg-érték a lágyítószer-tartalom függvényében csökken: a gyakorlatban alkalmazott 10–15 m/m%-os TEC-szint mellett az érték jellemzően 35–45 °C közé, magasabb (20–25 m/m%) TEC-tartalom esetén 20–30 °C közé esik. Amighi és munkatársai igazolták, hogy a TEC koncentrációja, valamint az utókezelési feltételek (hőmérséklet, idő és relatív páratartalom) szignifikáns hatással vannak a kialakuló film permeabilitására és a hatóanyag-leadás sebességére [93].

Az Eudragit® RS esetében leírt kloridion-vezérelt hatóanyag-leadási mechanizmus a kvaterner ammóniumcsoportok jelenlétéhez kapcsolódik. A gyártás során ezek a csoportok kloridionokat kötnek meg. In vitro kioldódáskor a kioldóközeg anionjai (pl. foszfát-, acetát-, szulfátionok) ioncsere útján kiszorítják a Cl⁻ ionokat, ami anionvezérelt vízfelvételt és ezt követően hatóanyag-diffúziót eredményez. Wagner és McGinity a mechanizmust kloridion-kromatográfiás vizsgálatokkal kvantitatívan is igazolták [94].

Enteroszolvens bevonatok – Eudragit® L és S sorozat:

Az Eudragit® L és S típusú kopolimerek pH-függő oldhatóságuk révén enterális bevonatok kialakítására alkalmasak. Az Eudragit® L 55 pH > 5,5 felett, az Eudragit® L 100 pH > 6,0 felett, míg az Eudragit® S 100 pH > 7,0 felett oldódik. E filmképző polimerek a vékonybél- vagy kolon-célzott hatóanyag-leadás megvalósításának eszközei. Protonpumpagátló-tartalmú készítmények (pl. omeprazol, ezomeprazol) esetében az enterális bevonat biztosítja, hogy a savérzékeny hatóanyag a gyomor savas közegén változatlanul jusson át és csak a megfelelő bélrégióban szabaduljon fel [95].

1.5 Additív gyártás a gyógyszerformulálásban

1.5.1 Additív gyártás és a Pharma 4.0 elvei

Az additív gyártás (AM), ismertebb nevén 3D-nyomtatás, olyan előállítási technológia, amelynek során a digitálisan megtervezett modell rétegről rétegre épül fel. A különböző megközelítések eltérő energia-behatással működnek. Ilyen lehet a hőközlés, a lézeres bevilágítás vagy a fotopolimerizáció. Gyógyszertechnológiai szempontból a legnagyobb jelentőséggel a sztereolitográfias és a szálolvasztásos nyomtatás bír. A szelektív lézerszinterezés (SLS) valamint a tintán alapuló nyomtatási eljárások is kiemelendők [17,96].

A Pharma 4.0 az Ipar 4.0 digitális transzformációs elveinek gyógyszeripari adaptációja, ami az additív gyártást az egyik meghatározó kulcstechnológiaként azonosítja [97].

Az AM legfontosabb potenciális előnyei a gyógyszergyártásban az alábbiak [98]:

- On-demand és személyre szabott gyártás: a betegre szabott dózis és felszabadulási profil digitálisan paramétereizhető, és ugyanazon a gyártóplatformon megvalósítható [99].
- Rapid prototyping: az új formulációk fizikai prototípusai rövid idő alatt előállíthatók és tesztelhetők, ami jelentősen lerövidíti a fejlesztési ciklust [100].
- Komplex geometriák kialakítása: belső csatornák, különböző porozitású struktúrák szoftveresen tervezhetők, ezt követően tökéletesen reprodukálhatók [101].
- Polipill technológiai lehetőség: több hatóanyag integrálható egyetlen adagolási egységbe, akár eltérő felszabadulási profilokkal [102].

A gyógyszeripari alkalmazás szempontjából meghatározó mérföldkövet az első 3D-nyomtatott gyógyszer megjelenése 2015-ben. A Spritam (hatóanyag: levetiracetám; 250–1000 mg; Apria Pharmaceuticals) az FDA által engedélyezett készítmény. A tablettát ZipDose® binder-jetting technológiával gyártják. A formuláció rendkívül gyorsan szétesik vízben, nagy dózis alkalmazását teszi lehetővé, mindemellett betegközpontú adminisztrációt biztosít. Az FDA-engedélyezése igazolta a 3D-nyomtatott gyógyszerek szabályozási elfogadhatóságát, emellett jelentősen fokozta a nemzetközi tudományos érdeklődést is ezen a területen [103].

1.5.2 Az AM-technológiák összehasonlítása

Az extrudáláson alapuló eljárások közül a szálolvasztásos módszer tekinthető a legszélesebb körben alkalmazott additív gyártási eljárásnak a gyógyszer technológiai kutatásban [104,105]. A módszer alapját a hőre lágyuló polimerfilament feldolgozása adja, amelyhez jellemzően HPMC, PVA, PLA vagy más termoplasztikus polimerek alkalmazhatók [106,107]. A fő korlátot a 150–220 °C közötti feldolgozási hőmérséklet jelenti, ami a termolabilis hatóanyagok alkalmazhatóságát jelentősen korlátozza [105,108].

A szelektív lézerszinterezés porágyas technológia, ahol az infravörös lézersugár szelektíven szinterezi a polimer részecskéket. Előnye, hogy nem igényel külön hordozóstruktúrát, és komplex belső geometriák is kialakíthatók. Gyógyszerészeti alkalmazásban többek között Kollidon® VA64 és Soluplus® polimerek kerültek felhasználásra [109,110].

A kádpolimerizáció (vagy photopolymerisation) kategóriájába tartozik a sztereolitográfias és a digitális fényfeldolgozás (Digital Light Processing; DLP). Az SLA lézersugárral, pontról pontra pásztázva, polimerizálja a folyékony gyantát. Ezzel szemben a DLP egy teljes réteg keresztmetszetét szilárdítja ki egyszerre. Mindkét eljárás fotopolimerizáción alapul, kiemelkedő geometriai felbontást tesznek lehetővé, SLA esetén jellemzően 25-100 µm rétegvastagsággal, a legjobb felbontás a 25-50 µm-es tartományban érhető el [111–113].

A kötőanyag-porlasztás (Binder Jetting) kategóriába tartozik a Spritam előállításához alkalmazott ZipDose® technológia. Ennél az eljárásnál folyékony kötőanyagot juttatnak a porágyra. Az így képződő, rendkívül porózus szerkezetű tabletta gyorsan diszpergálódik vízben. Nagyon nagy mennyiségű, akár 1000 mg hatóanyag befoglalására is alkalmas [103,114].

A 3D-nyomtatási technológiák értékelésekor több tényezőt együttesen kell figyelembe venni, így az anyagkompatibilitást, a geometriai felbontást, a feldolgozási hőmérsékletet, a reprodukálhatóságot, a léptéknövelhetőséget, valamint a szabályozói követelményeknek való megfelelést [17,115,116].

Az egyes additív gyártási technológiák főbb jellemzőit és gyógyszerészeti alkalmazásait a 2. táblázat foglalja össze.

2. táblázat A gyógyszerészeti szempontból legjelentősebb additív gyártási technológiák összehasonlítása alapanyag, feldolgozási hőmérséklet, geometriai felbontás és gyógyszerészeti fejlesztési fokozat alapján.

Technológia	Alapanyag	Feldolgozási hőmérséklet	Geometriai felbontás (μm)	Gyógyszerészeti alkalmazása
FDM	Hőre lágyuló filament (HPMC, PVA, PLA)	150–220 °C	100–400	Kiterjedt kutatás; ipari prototípusok
SLA	Fotopolimer gyanta (PEGDA, PEGDMA)	Szobahőmérséklet (UV)	25–100	Kutatási fázis; gyógyszerkönyvi gyanta nem áll rendelkezésre
DLP	Fotopolimer gyanta	Szobahőmérséklet (UV)	50–100	Kutatási fázis; az SLA-hoz hasonló korlátok
SLS	Polimer por (Kollidon [®] , etil-cellulóz)	90–200 °C (anyagfüggő)	100–300	Növekvő ipari érdeklődés
Binder jetting (ZipDose[®])	Polimer por + folyékony anyag	Szobahőmérséklet	200–500	Kifejlesztett: ODT, Polipill, MR

- poli(etilén-glikol)-diakrilát (PEGDA)
- poli(etilén-glikol)-dimetakrilát (PEGDMA)

1.5.3 Sztereolitográfias 3D-nyomtatás

Az SLA-technológia első szabadalmát Charles Hull 1984-ben nyújtotta be, a megadásra 1986-ban került sor (US Patent 4575330). A kereskedelmi forgalomba vezetését az általa alapított 3D Systems Corporation végezte: az SLA-1 elnevezésű első kereskedelmi berendezés 1987-ben jelent meg a piacon. Az eljárás alapja a fotopolimerizáció. UV-lézersugár hatására a gyantamedencében található monomer/oligomer és fotoiniciátor keveréke helyileg térhálósodik, ilyen módon szilárd polimer alakul ki [96,117,118].

A gyógyszerészeti kutatásban alkalmazott SLA-nyomtatók jellemzően 355–405 nm hullámhosszú UV-forrást használnak. Ilyen fényforrás lehet a He–Cd-lézer, a diódlézer vagy a szilárdtest-lézer. A rétegvastagság tipikusan 25–100 μm között mozog, a legjobb geometriai felbontás a 25–50 μm -es tartományban érhető el. A Z-irányú nyomtatási sebesség az alkalmazott fényforrástól és gyantatípustól függően változik: a hagyományos, galvanométer-vezérelt lézer-SLA készülékek esetén tipikusan 10–40 mm/óra, a korszerű maszkolt sztereolitográfias (MSLA) és digitális fényfeldolgozású (DLP) rendszereknél a rövidebb réteg-expozíciós idő révén akár 80 mm/óra fölé is emelkedhet. Az izotróp térhálósodás következtében az SLA-tárgyak mechanikai tulajdonságai irányfüggetlenek. Ez előnyt jelent az FDM-technológiával szemben, ahol a réteghatárok mechanikai gyengepontot jelenthetnek [96,105,111,113,118,119].

A technológia egyik legfontosabb korlátja a biokompatibilitás: jelenleg gyógyszerkönyvi minőségű fotopolimer gyanták csak nagyon korlátozott mennyiségben érhetők el [120,121].

A kutatási gyakorlatban leggyakrabban alkalmazott rendszerek az alábbiak:

Polietilén-glikol-diakrilát hidrofil, biokompatibilis monomer.
Lítium-fenil-2,4,6-trimetilbenzofoszfínát (LAP) fotoiniciátorral kombinálva vizes közegben is alkalmazható. A polietilén-glikol-dimetakrilát esetében nagyobb keresztmetszeti sűrűség érhető el. Ez merevebb, lassabb hatóanyagleadási mátrixot eredményez. A metakrilát-alapú kereskedelmi gyanták, mint például a Formlabs Standard Clear (Formlabs Inc.) vagy a FLEX80 (Prusa Research a.s.), magas mechanikai szilárdsággal rendelkeznek. Ugyanakkor az utóbbiak nem biokompatibilisek és nem biodegradábilisek [112,122].

Wang és munkatársai 2016-ban publikálták az első SLA-nyomtatott, módosított hatóanyag-leadású tablettákra vonatkozó vizsgálatukat. PEGDA-gyantát alkalmaztak, modellhatóanyagként 4-aminoszalicilsavat és paracetamolt vizsgáltak. A bevonat nélküli PEGDA-mátrix önmagában is szabályozta a hatóanyag-leadást. A polietilén-glikol (PEG) 300-tartalom változtatása eltérő kioldódási sebességet eredményezett. A felszabadulás pH-függetlennek bizonyult, ami Fick-féle diffúzió dominanciájára utal [123].

Robles-Martinez és munkatársai 2019-ben Formlabs 1+ SLA-nyomtatóval hatóanyagot tartalmazó polipillt állítottak elő rétegzett szerkezetben. A készítmény paracetamolt, koffeint, naproxént, kloramfenikolt, prednizolont és aszpirint tartalmazott. A hatóanyagok térbeli elkülönülését Raman-mikroszkópiával igazolták, a kioldódásvizsgálat rétegspecifikus felszabadulási profilt mutatott [102].

Awad és munkatársai 2019-ben az SLA-t multipartikuláris rendszerek szintjén alkalmazták. Úgynevezett „miniprintlet” elnevezéssel 1,5–3 mm átmérőjű egységeket hoztak létre. A különböző geometriájú miniprintletek, köztük Janus-arcú, üreges és tömör változatok, bevonat nélkül is eltérő hatóanyag-leadási profilt mutattak. Ez igazolta, hogy a geometria önmagában is alkalmas a felszabadulás szabályozására [27].

Lakkala és munkatársai 2023-as áttekintő közleményükben az SLA gyógyszerészeti alkalmazásának további korlátait is azonosították. Ide tartozik a specifikus szabályozói iránymutatások hiánya, valamint a léptéknövelés kihívásai [96].

Deshmane és munkatársai szerint az SLA gazdasági előnyei is figyelemre méltóak. A precíz geometria csökkenti az utófeldolgozási igényt. A design szoftverszinten módosítható fizikai szerszámcseré nélkül. A technológia ezenfelül kis sorozatban gyártott, magas hozzáadott értéket képviselő gyógyszerkészítmények előállítására is alkalmas [113].

2. Célkitűzések

A munka fő célkitűzései a következők voltak:

- Eltérő összetételű inert pelletmagok savas közegbeli oldódási viselkedésének összehasonlító vizsgálatának kidolgozása.
- Sztereolitográfias 3D-nyomtatással olyan inert minitabletta-magok előállítása, amelyek geometriailag jól definiáltak, mechanikailag megfelelő szilárdságúak és alkalmasak többegységes gyógyszerhordozó rendszerek kiindulási magjaként funkcionálni.
- A nyomtatott inert magok főbb fizikai jellemzőinek meghatározása, különös tekintettel a tömegegységességre, a friabilitásra, a törési szilárdságra, valamint a képanalízissel meghatározható geometriai paraméterekre.
- Annak vizsgálata, hogy a 3D-nyomtatással előállított inert minitabletta-magok alkalmas hordozóként szolgálhatnak-e a fluidágyas hatóanyag-rétegzési eljárások során.
- A hatóanyagrétegzett egységek felületén módosított hatóanyag-leadás biztosítására alkalmas Eudragit® RS alapú filmbevonat kialakítása.
- A hatóanyagrétegzett rendszerek és a filmbevonattal ellátott minitabletták szerkezeti és morfológiai jellemzése.
- A kész rendszerek in vitro kioldódásának vizsgálata annak igazolására, hogy a kialakított polimerfilm valóban szabályozza a hatóanyag-felszabadulását
- Annak tanulmányozása, hogy a hatóanyagréteg kioldódását követően a 3D-nyomtatott inert mag a polimerhéjon belül szerkezetileg kimutatható marad-e.

A vizsgálatok célja annak igazolása volt, hogy az SLA 3D-nyomtatással előállított inert minitabletta-magok hagyományos gyógyszer technológiai műveletekkel kombinálva alkalmasak lehetnek módosított hatóanyag-leadású, többegységes gyógyszerhordozó rendszerek kialakítására.

A vizsgálatok elsődleges kutatási kérdése az volt, hogy az SLA-alapú additív gyártással előállított inert minitabletta-magok integrálhatók-e a hagyományos fluidágyas hatóanyag-rétegzési és filmbevonási műveletekhez annak érdekében, hogy egy módosított hatóanyag-leadású multipartikuláris rendszer alakuljon ki.

3. Módszerek

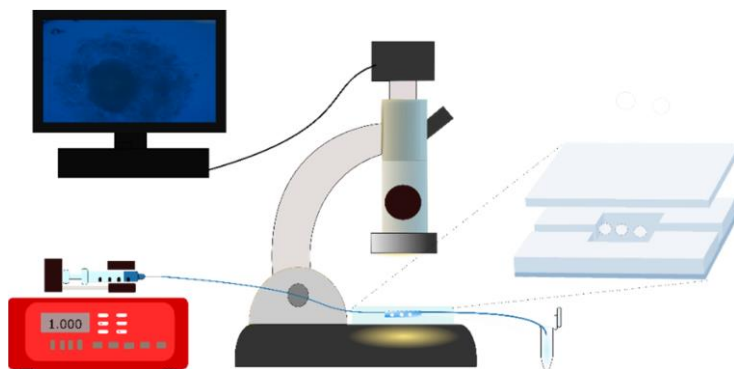
3.1 Anyagok

Az inert minitabletta-magok additív gyártásához FLEX80 Transparent Clear Prusament gyantát (Prusa Research a.s., Prága, Csehország) alkalmaztam, amely SLA 3D-nyomtatásra alkalmas fotopolimer rendszerként szolgált [116,124,125]. A nyomtatott egységek utókezelése során a mintákat izopropil-alkoholban (Molar Chemicals Kft., Halásztelek, Magyarország) mostam. A hatóanyag-rétegzés során kötőanyagként hidroxipropil-metilcellulózt (Pharmacoat 606, Shin-Etsu Chemical Ltd., Tokió, Japán) használtam [62,71]. A hatóanyagtartalmú réteg színezésére Sunset Yellow FCF-et (303CC, Sensient Food Colors UK Ltd., Norfolk, Egyesült Királyság) alkalmaztam. Modellhatóanyagként ibuprofén-nátrium szolgált (tételszám: BCCK2792, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Darmstadt, Németország) [126]. A módosított hatóanyag-leadású filmréteg kialakításához Eudragit® RS-t (Evonik Industries AG, Essen, Németország) alkalmaztam [127]. A bevonó diszperzióhoz mikronizált talkumot (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Darmstadt, Németország) adtam a filmképződés során fellépő agglomerációk megelőzése érdekében. A film lágyítására trietil-citrátot (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Darmstadt, Németország) használtam.

Microfluidikai vizsgálatához alkalmazott inert pelletmagok a következők voltak: MCC-magok: Ethispheres® (NPPPharm Ltd., Franciaország); DCPA-magok: PharSQ® Spheres (Chemische Fabrik Budenheim, Németország); Cukormag: Suglets® (Colorcon, Franciaország); Izomaltmagok: galenIQ™ 980 (Beneo GmbH, Németország); Borkósavmagok: TAP (IPC Process-Center GmbH, Németország); Nátrium-hidrogén-karbonát mag (Umang Pharmatech Pvt Ltd., India)

3.2 Inert pelletmagok viselkedése savas közegben

A pelletmagok savas közegben mutatott viselkedése mikroszkóp alatt, egyszerű mikrofluidikai cella segítségével közvetlenül megfigyelhető (8. ábra).



8. ábra Kísérleti elrendezés a pelletmagok dezintegrációs/oldódási vizsgálatához (mikrofluidikai szétesés vizsgáló: Laki Technology / BioMicrofluidicsLab PPKE ITK; pumpa: KF Technology NE1000, áramlási sebesség: 4000 $\mu\text{L/h}$; Nikon SMZ 1000 mikroszkóp optika 1 $\times$, nagyítás: 3 $\times$; NIS Elements képalkotó szoftver)

A vizsgálatokat lágylitográfiával (soft lithography) készített egyedi kialakítású mikrofluidikai cellával történt. A kioldóközeg kis áramlási sebességgel haladt át a mikrocsatornákon, miközben a magokról előre meghatározott időpontokban mikroszkópos felvételek készültek; a kiáramló minták adott időpontokban analitikailag is vizsgálhatók voltak. A felvételeket Nikon SMZ 1000 mikroszkóppal (1 $\times$ optika, 3 $\times$ nagyítás) készültek, a képrögzítést és feldolgozást NIS Elements szoftverrel történt, az áramlási sebességet pedig 4000 $\mu\text{L/h}$ -os értékben volt (KF Technology NE1000 pumpa) [16].

3.3 Gyógyszerkészítményekben előforduló pellet alapú multipartikuláris rendszerek

A vizsgált kapszulák tartalmát üvegtárgylemezre helyeztem, majd Keyence VHX 970 digitális mikroszkóppal (Keyence Corp., Osaka, Japán) felvételeket készítettem a pelletek morfológiájáról és keresztmetszetéről. A pelletek keresztmetszetének feltárásához az egységeket szikével félbevágtam, és a rétegzett belső struktúráról szintén mikroszkópos felvételek készültek. A részecskeméret-eloszlás és az oldalarány (AR) meghatározásához legalább 200 részecskén képanalízist végeztem ImageJ szoftverrel (1.54f verzió, National Institutes of Health, Bethesda, MD, Egyesült Államok). A vizsgált készítmények az esomeprazolt tartalmazó Emozul[®] (KRKA, Novo Mesto, Szlovénia), a venlafaxint tartalmazó Olwexya[®] (KRKA) és az aszkorbinsavat tartalmazó Cetebe[®] (STADA Arzneimittel AG, Bad Vilbel, Németország) kapszulák voltak [16].

3.4 Előállítás módszerei

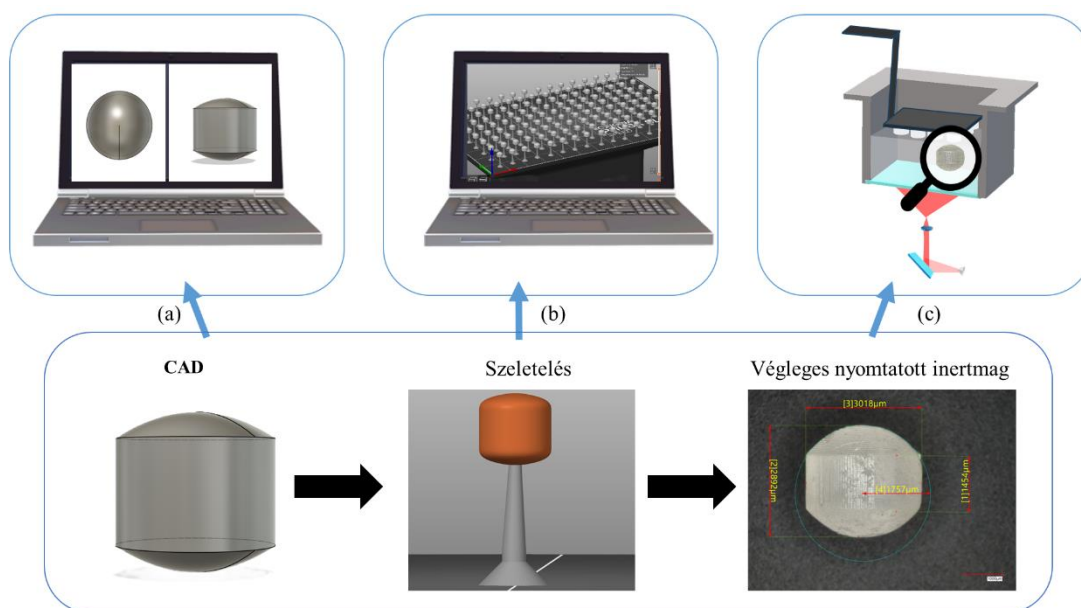
3.4.1 Tervezés

A 3D-nyomtatott inert minitabletta-magok tervezése Autodesk Fusion 360 (v.2.0.20981 verzió, Autodesk Inc., San Rafael, CA, Egyesült Államok) [128,129] szoftverrel történt. A véglegesített modelleket sztereolitográfias fájlformátumban exportáltam. Az inert mag névleges átmérőjét 3,0 mm-re, magasságát 2,5 mm-re állítottam be [130]. A kiindulási alakzat átmérője 1,5 mm volt, majd a végleges forma kialakításához mindkét vízszintes oldalon 0,5 mm-es szelvényezést alkalmaztam a csatlakozási pontok érintőleges beállításával. A szeleteléshez PrusaSlicer szoftvert (2.4.2 verzió; Prusa Research a.s., Prága, Csehország) használtam, amely lehetővé tette a modell vízszintes rétegekre bontását, valamint a nyomtatási paraméterek meghatározását [131]. A gyártási kapacitás növelése érdekében a nyomtatófelületen egyszerre több modellt helyeztem el.

3.4.2 SLA nyomtatás

A minitabletta-magokat Original Prusa SL1S SPEED típusú SLA 3D-nyomtatóval (Prusa Research a.s., Prága, Csehország) állítottam elő [132]. A nyomtatás 25 μ m rétegvastagsággal történt a struktúrák alatt támasztóelemek alkalmazásával. A

besugárzási idő az első három réteg esetében 10 másodperc, a további rétegek esetében pedig 2 másodperc volt. A 7. ábra bemutatja a teljes munkafolyamatot [133].



7. ábra A 3D-nyomtatás munkafolyamata a tervezéstől a tényleges nyomtatásig: (a) digitális tervezés (CAD), (b) szeletelt fájl, (c) végleges nyomtatott inert mag; A felvétel Keyence VHX 970 digitális mikroszkóppal készült – saját fotó.

A nyomtatást követően a modellek tisztítását és utókezelését az Original Prusa Curing and Washing Machine berendezéssel (Prusa Research a.s., Prága, Csehország) végeztem el [128]. A nyomtatott modelleket 2,5 L izopropil-alkoholban 5 percig mostam, majd 3 perc levegőn történő szárítást követően további 3 perc UV-utókezelésnek vetettem alá.

3.4.3 Hatóanyag-rétegzés

A 3D-nyomtatott inert minitabletta-magok hatóanyag-rétegzését alsó porlasztású fluidágyas eljárással végeztem az Aeromatic STREA-I laboratóriumi fluidágyas berendezésben (Aeromatic-Fielder AG, Bubendorf, Svájc). A hatóanyagot (5,0 m/m%) és a színezőanyagot (0,1 m/m%) előzetesen elkészített 2,0 m/m%-os vizes hidroxipropil-metilcellulóz-oldatban oldottam [134]. Az ibuprofén-nátrium választása mellett szólt jó vízdoldhatósága, amely lehetővé teszi a diffúziókontrollált hatóanyagleadás vizsgálatát anélkül, hogy az oldódás limitálná a felszabadulási folyamatot, valamint az UV-spektrofotometriás detektálhatósága (222 nm). A felvitt szárazanyag, vagyis a hatóanyag és a HPMC együttes tömegének az inert mag tömegéhez viszonyított aránya

1:1 volt. Ez az arány tervezett célértékként szolgált, és azt jelentette, hogy a felvinni kívánt szárazanyag-tartalom nagyságrendileg megegyezett az inert magok kiindulási tömegével. A fluidágyas rétegzés során fellépő esetleges anyagvesztéset, például a készülék falára történő tapadást vagy a finom részecskék elsodródását, külön anyagmérleg-vizsgálattal nem határoztam meg. Ennek megfelelően a rétegzési hatások pontos meghatározása nem képezte a vizsgálat tárgyát. Az 1:1 szárazanyag/mag tömegarány alkalmazásának célja az volt, hogy értékelhető legyen a 3D-nyomtatott inert minitabletta-magok fluidágyas rétegzéssel történő terhelhetősége. Ez az arány lehetővé tette annak vizsgálatát, hogy a nyomtatott magok felületén kialakítható-e összefüggő és stabil hatóanyagréteg, valamint hogy a folyamat megfelelő technológiai hatásokkal megvalósítható-e. A fluidágyas rétegzési technológiai paramétereit a 3. táblázat szemlélteti.

3. táblázat A fluidágyas technológiai folyamatok működtetési paramétereit

Gyártási paraméter	Hatóanyag-rétegzés	Filmbevonás
Töltöttömeg (g)	75,0	100,0
Porlasztófúvóka átmérője (mm)	0,8	0,8
Belépő levegő hőmérséklete (°C)	50	45
Kilépő levegő hőmérséklete (°C)	31–35	37–40
Porlasztólevegő nyomása (bar)	0,8	0,8
Fluidizációs levegő térfogatáramlása (m ³ /óra)	60	60
Adagolási sebesség (g/perc)	2–4	3
Szárítási hőmérséklet (°C)	50	45
Szárítási idő (perc)	10	10

3.4.4 Filmbevonás

A filmbevonást a korábban ismertetett fluidágyas berendezésben alsó porlasztású módszerrel végeztem [135]. A bevonási folyamat technológiai paramétereit a 3. táblázat tartalmazza. A módosított hatóanyag-leadás biztosítására alkalmazott bevonódiszperzió összetételét a 4. táblázat szemlélteti. Az alkalmazott polimer az Eudragit® RS volt, amely kvaterner ammóniumcsoportokat tartalmazó, vízben nem oldódó, de permeabilis metakrilát-alapú kopolimerdiszperzió. Mind a szakirodalomban, mind a

gyógyszeriparban gyakran alkalmazzák módosított hatóanyag-leadású bevonatok kialakításához [62,71].

A 10%, 20% és 30% bevonati tömegnövekedési szintek kiválasztása a filmvastagság hatóanyag-felszabadulásra gyakorolt hatásának fokozatos vizsgálatát szolgálta. A három bevonati szint alacsony, köztes és magas polimerterhelést reprezentált, így lehetővé tette a bevonati tömegnövekedés és a kioldódási profil közötti összefüggés értékelését.

4. táblázat A filmbevonáshoz alkalmazott diszperzió összetétele

Komponens	Funkció	m/m%
Eudragit® RS	Filmképző polimer	33,3
TEC	Lágyítószer	2,0
Talkum	Tapadásgátló anyag	7,5
Tisztított víz	Diszperziós közeg	57,2

A filmbevonás során 10% és 20% célzott tömegnövekedésnél köztes mintavétel történt, míg a bevonási folyamat tervezett végpontját a 30%-os célzott tömegnövekedési szint jelentette. A 10%, 20% és 30% bevonati szintek tehát előzetesen meghatározott célértékek voltak, amelyek a bevonatvastagság hatóanyag-felszabadulásra gyakorolt hatásának fokozatos vizsgálatát szolgálták. A bevonási folyamat részletes anyagmérlege és a tényleges bevonási hatásfok külön-külön nem került meghatározásra. Ennek megfelelően a megadott bevonati szintek célzott tömegnövekedési értékként értelmezendők, míg a mért tömegadatok a kész minták átlagos tömegváltozását tükrözik. A 10%, 20% és 30% bevonati szintek ugyanazon bevonási folyamat különböző időpontjaiban vett mintáit jelentették. A vizsgálat célja a bevonati tömegnövekedés hatóanyag-felszabadulásra gyakorolt hatásának bemutatása volt, nem pedig független bevonási tételek közötti variabilitás meghatározása.

3.5 Pelletek és minitabletták vizsgálatai

3.5.1 Tömegegységesség, kopási veszteség, törési szilárdság

Mivel a 3D-nyomtatott gyógyszerformákra jelenleg nincs külön gyógyszerkönyvi előírás, a vizsgálatokat az Európai Gyógyszerkönyv 11. kiadásának megfelelő fejezetei alapján végeztem. A tömegegységességet a 2.9.5. fejezet (Uniformity of Mass of Single-Dose Preparations), a kopásveszteséget a 2.9.7. fejezet (Friability of Uncoated Tablets), míg a törési szilárdságot a 2.9.8. fejezet (Resistance to Crushing of Tablets) szerint határoztam meg [52]. A tömegegységesség vizsgálatát analitikai mérlegen végeztem ($n = 20$; Sartorius LA 230S, Sartorius AG, Göttingen, Németország). A friabilitás meghatározására Erweka TAR 120 típusú friabilátort (Langen, Németország), míg a mechanikai szilárdság mérésére Erweka TBH 200 TD típusú keménységmérőt ($n = 20$; Erweka AR, Langen, Németország) alkalmaztam [31,136]. Az egyes vizsgált paraméterek esetében az átlagértékeket rögzítettem.

3.5.2 Minitabletták morfológiai jellemzés képanalízissel

A részecskékről készült felvételeket Keyence VHX 970 optikai mikroszkóppal (Keyence Corp., Osaka, Japán) készítettem ($n = 75$). A megfelelő felbontású képek lehetővé tették a részecskék méretének, alakjának és felületi morfológiájának vizsgálatát [131]. A képanalitikai paraméterek meghatározását ImageJ programmal (1.54f verzió, National Institutes of Health, Bethesda, MD, Egyesült Államok) végeztem.

3.5.3 Raman-mikroszkópos vizsgálat

A 3D-nyomtatott minitabletták keresztmetszeti vizsgálatához a minták előkészítését Leica EM RAPID (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Németország) készülékkel történt. A belső szerkezet feltárása érdekében a felületből megközelítőleg 1700 μm vastagságú réteget eltávolításra került. Az így kapott sík keresztmetszet további polírozás nélkül lett feltérképezve [137].

A Raman-méréseket Thermo Fisher DXR diszperzív Raman-spektrométerrel (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, Egyesült Államok) történt. A készülék töltéscsatolt képérzékelő kamerával (CCD) és 780 nm-es diódalézerrel volt felszerelve. A vizsgálatokhoz 10 $\times$ nagyítású objektívet volt alkalmazva. A mérések 24 mW lézerteljesítmény, 50 μm részméret, 20 s expozíciós idő és spektrumonként öt akkumuláció

mellett történtek. A háttérkorrekció 512 mérés alapján történt, a spektrum tartomány pedig $3200\text{--}50\text{ cm}^{-1}$ volt. Az adatgyűjtés során kozmikus sugárzás- és fluoreszcenciakorrekció is alkalmazásra került [138].

A Raman-kémiai térképezést $946\text{ }\mu\text{m} \times 947\text{ }\mu\text{m}$ területen, $22\text{ }\mu\text{m}$ léptékkel valósult meg, lehetővé téve az egyes komponensek térbeli eloszlásának vizsgálatát. Az egyedi spektrumok bemutatásakor kizárólag állandó függőleges eltolás történt a jobb láthatóság érdekében; báziskorrekciót, simítást vagy egyéb utófeldolgozást nem történt. A Raman-spektrumokat az intenzitáskülönbségek csökkentése érdekében normalizálni kellett. Az adatok kiértékelése OMNIC szoftverrel (8.1.0-s verzió, Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, Egyesült Államok) történt [139].

3.5.4 In vitro kioldódás vizsgálat

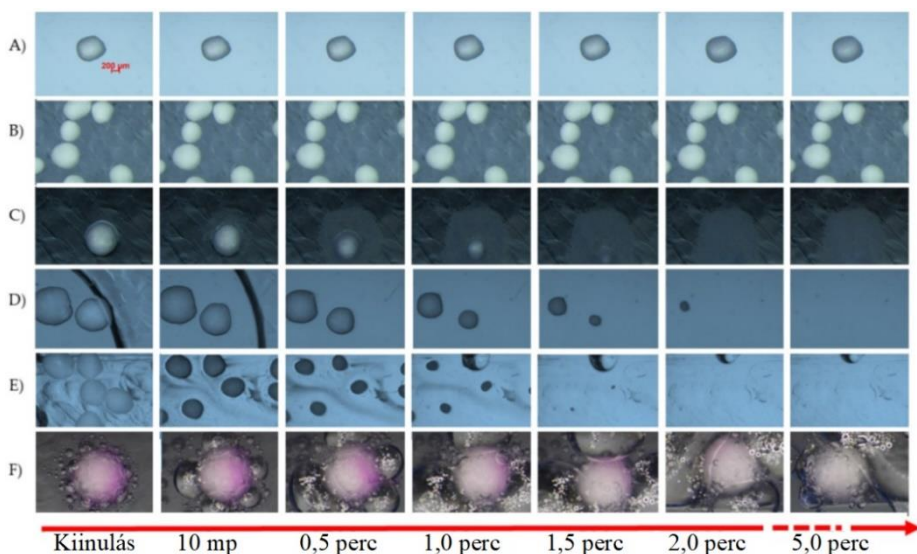
Az in vitro kioldódásvizsgálatokat Hanson SR-8 Plus[™] kioldódásvizsgáló készüléken (Hanson Research, Los Angeles, CA, Egyesült Államok) végeztem, forgókosaras módszerrel (USP Apparatus I), 100 fordulatszámon [129]. A multipartikuláris egységek vizsgálatára a forgókosaras (USP Apparatus I) elrendezést választottam, mivel a kis méretű, alacsony tömegű minitabletták a lapátos elrendezésben hajlamosak a tartály falához tapadni vagy felúszni, ami a mintavétel reprodukálhatóságát ronthatja. A kioldóközeghez foszfátpuffert használtam, melynek térfogata 900 ml , pH-ja $6,8$, a vizsgálatot pedig $37,0 \pm 0,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on végeztem. A mintavételezés 5 ml térfogatban meghatározott időpontokban automatikusan történt, $10\text{ }\mu\text{m}$ pórusméretű membránszűrőn keresztül, Hanson[®] AutoPlus Multifill mintavevőegység alkalmazásával. Minden mintavételt követően 5 ml friss pufferoldattal pótoltam a kioldóközeget. Egy mintatípus esetében 6 párhuzamos mérést végeztem.

Az ibuprofén-nátrium koncentrációját a kioldódási mintákban UV-spektrofotometriás módszerrel, Agilent 8453 UV–VIS spektrofotométerrel (Agilent Technologies, Waldbronn, Németország) határoztam meg, 222 nm hullámhosszon [140].

4. Eredmények

4.1 Inert pelletmagok viselkedése savas közegben

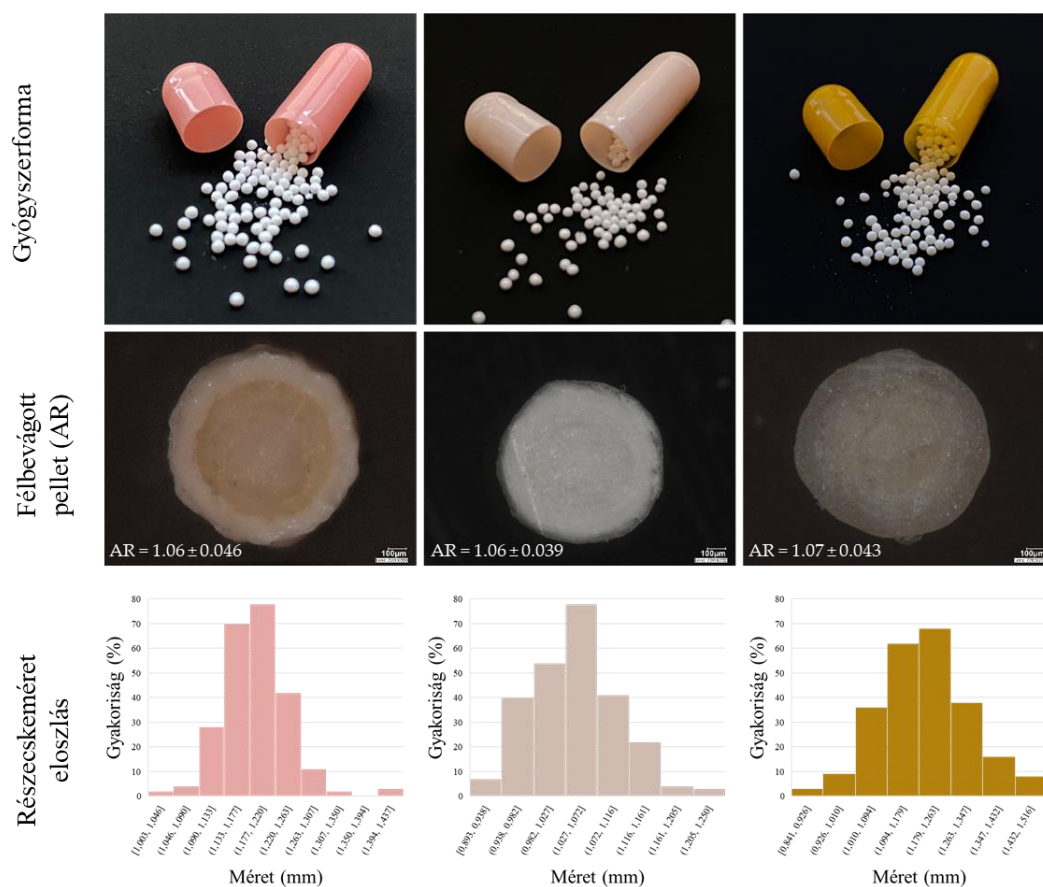
A különböző inert magok pH 1,2-es sósavas közegben való viselkedését a 16. ábra mutatja be. Várakozásainknak megfelelően a mikrokristályos cellulózból készített magok nem mutattak gyors dezintegrációt, pH-függés sem volt megfigyelhető, a magok porozitása miatt ugyanakkor enyhe duzzadás jelentkezett. A 80 m/m% dikálcium-hidrogén-foszfátot és 20 m/m% MCC-t tartalmazó DCPA-magok esetében 5 perc elteltével nem volt észlelhető számottevő morfológiai változás. Ezzel szemben a cukorgömbök szacharóz tartama, az izomalt- és a borkósavmagok gyorsan oldódtak a vizes közegben. A nátrium-hidrogén-karbonát magok vizes közegben oldódtak, savas közegben pedig reakcióba léptek: a keletkező szén-dioxid-buborékok elősegítették a dezintegrációt, miközben a közeget semlegesítették, illetve lúgosították, ami bizonyos élettani és kóros állapotokban előnyös lehet.



16. ábra A pH 1,2-es sósavas kioldóközeg hatása különböző inert magokra: (a) MCC-magok: Ethispheres® (NPPPharm Ltd., Franciaország); (b) DCPA-magok: PharSQ® Spheres (Chemische Fabrik Budenheim, Németország); (c) Cukormag: Suglets® (Colorcon, Franciaország); (d) Izomaltmagok: galenIQ™ 980 (Beneo GmbH, Németország); (e) Borkósavmagok: TAP (IPC Process-Center GmbH, Németország); (f) Nátrium-hidrogén-karbonát mag (Umang Pharmatech Pvt Ltd., India). Az (f) sorhoz tartozó közeg indikátorként fenolftalein-oldatot (Ph. Eur.) tartalmaz.

4.2 Gyógyszerkészítményekben előforduló pellet alapú multipartikuláris rendszerek

A pelletalapú gyógyszerkészítményekből származó pelletek mikroszkópos és képanalízisének vizsgálati eredményeit a 17. ábra mutatja be. A Keyence VHX 970 digitális mikroszkóppal készített felvételeken jól megfigyelhető volt a vizsgált kapszulákból származó pelletek közel gömb alakú morfológiája, valamint a félbevágott egységeken a rétegzett belső szerkezet.

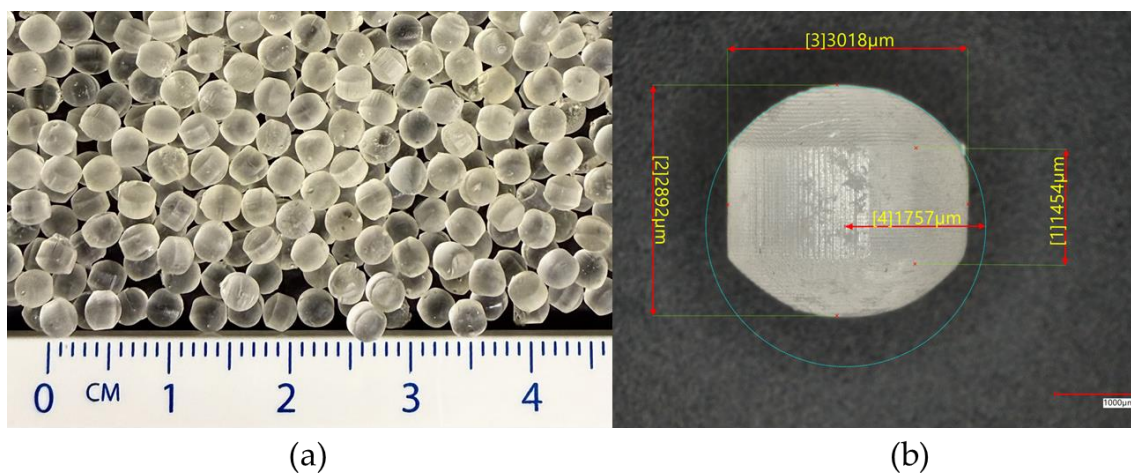


17. ábra. Három pelletalapú gyógyszerkészítmény mikroszkópos felvételei és képanalízisének eredményei. Az első oszlop az Emozul® (KRKA), a második oszlop az Olwexya® (KRKA), a harmadik oszlop pedig a Cetebe® (STADA Arzneimittel) készítményt mutatja. A vizsgálat Keyence VHX 970 digitális mikroszkóppal történt, az adatok kiértékeléséhez ImageJ szoftvert alkalmaztam. Az eredmények saját kísérleti adatok alapján, $n = 200$ részecske mérésével, átlag $\pm$ szórás formájában kerültek megadásra. AR: oldalarány; particle size distribution: részecskeméret-eloszlás.

A képanalízis eredményei alapján ($n = 200$) mindhárom vizsgált készítmény esetében az oldalarány (AR) 1,06–1,07 közötti értéket mutatott. Ezek az értékek az elfogadottan megfelelőnek tekintett $AR \leq 1,2$ határértéken belül helyezkedtek el, és kedvező, közel gömb alakú részecskegeometriára utaltak. A részecskeméret-eloszlás mindhárom készítmény esetében szűk, szimmetrikus és normáeloszlás-közeli lefutást mutatott.

4.3 Előállítás eredményei

A 3D-nyomtatott inert minitabletta-magokat (9. ábra) FLEX80 Transparent Clear Prusament gyantából sikeresen állítottam elő az Original Prusa SL1S SPEED típusú nyomtatóval. A készülék a maszkolt sztereolitográfias eljárást alkalmazza, amely a kádpolimerizációs SLA-technológiacsalád egyik altípusa: a réteg-szelektív megvilágítást 405 nm-es UV-LED-tömb és monokróm LCD-fényárnyékoló rendszer biztosítja. Az SLA-technológia nagy felbontása lehetővé tette olyan inert magok előállítását, amelyek méretük alapján a minitabletták kategóriájába sorolhatók. A nyomtatott egységek megfeleltek a tervezett geometriai specifikációknak, egyenletes hengeres formát és lekerekített éleket mutattak. Az izopropilalkoholos tisztítást és az UV-utókezelést követően szilárd, makroszkópos hibáktól mentes struktúrák jöttek létre. A Keyence VHX 970 mikroszkóppal végzett vizuális ellenőrzés megerősítette a nyomtatott egységek morfológiai egyöntetűségét és szerkezeti integritását, jelentős felületi hiba nem volt megfigyelhető.

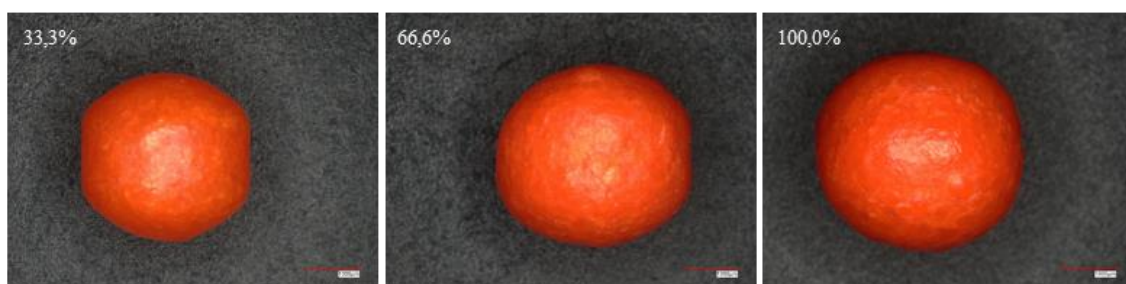


9. ábra A printletekről készült felvételek: (a) 3D-nyomtatott inert minitabletta-magok, (b) egyetlen 3D-nyomtatott inert minitabletta-mag jellegzetes méreteinek feltüntetésével. A felvételek Keyence VHX 970 digitális mikroszkóppal készültek – saját fotó

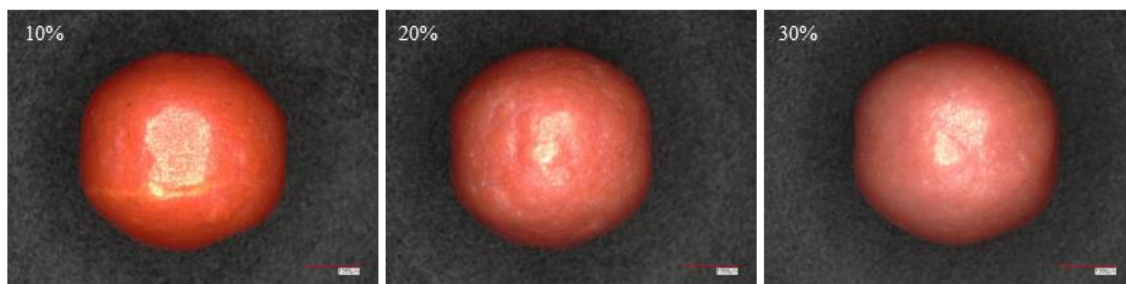
A fluidágyas hatóanyag-rétegzés során az ibuprofén-nátriumot tartalmazó réteg egyenletesen került az inert magok felületére. A 100%-os tömegnövekedés elérése teljes fedettségre és a hatóanyag egyenletes felvitelére utalt a vizsgált tételben. Az eredmények azt mutatták, hogy a 3D-nyomtatott inert magok alkalmas hordozóként viselkedtek a hagyományos fluidágyas rétegzési művelet során.

Az Eudragit® RS diszperzióval végzett filmbevonás a vizsgált felvételeken folytonosnak és látható hibáktól mentesnek tűnő filmréteget eredményezett. A 10%, 20% és 30% tömegnövekedésnél vett minták igazolták, hogy a bevonóanyag fokozatos felvitele a vizsgált gyártási folyamaton belül kontrollált módon megvalósítható volt. A bevont minitabletták morfológiai vizsgálata megerősítette a filmréteg megfelelő kialakítását (10. ábra).

Különböző hatóanyag tartalmú minitabletták (%)



Hatóanyagréteggel és filmbevonattal rendelkező minitabletták



10. ábra Hatóanyagrétegzett és filmbevonattal ellátott minitabletták. A felvételek Keyence VHX 970 digitális mikroszkóppal készültek – saját fotó

4.4 Minitabletták vizsgálatának eredményei

4.4.1 Tömegegységesség, kopásveszteség, törési szilárdság

A friabilitási vizsgálatot követően az inert minitabletta-magok esetében nem volt kimutatható tömegveszteség, így a friabilitás értéke 0% volt. A nyomtatott magok átlagos törési szilárdsága $483,4 \pm 1,4$ N volt, ami kiemelkedő mechanikai stabilitásra utal. Az eredmények alapján a 3D-nyomtatott inert magok mechanikai tulajdonságai megfelelőnek bizonyultak a további fluidágyas feldolgozási műveletekhez.

A tömegegységesség vizsgálatát a Ph. Eur. 11 előírásai szerint 20 véletlenszerűen kiválasztott egységen végeztem, az eredményeket az 5. táblázat foglalja össze. A 3D-nyomtatott inert minitabletta-magok átlagos tömege 18,56 mg volt. Az ibuprofén-réteg felvitele után a tömeg megközelítőleg a kiindulási érték kétszeresére nőtt, míg a polimer filmbevonat ehhez képest már csak kisebb további tömegnövekedést eredményezett.

5. táblázat A 3D-nyomtatott inert magok, a hatóanyagrétegzett minitabletták és a filmbevonattal rendelkező minitabletták fizikai jellemzése

Minta	Tömeg (mg) (<i>n</i> = 20; átlag ± SD)	Felület (mm²) (<i>n</i> = 75; átlag ± SD)	Kerület (mm) (<i>n</i> = 75; átlag ± SD)	Feret_{max} átmérő (mm) (<i>n</i> = 75; átlag ± SD)	Feret_{min} átmérő (mm) (<i>n</i> = 75; átlag ± SD)
Inert mag	18,56 ± 0,65	8,06 ± 0,37	10,98 ± 0,34	3,43 ± 0,12	3,08 ± 0,08
Hatóanyag-rétegzett minitabletta	36,25 ± 1,58	11,93 ± 0,55	14,34 ± 1,01	4,16 ± 0,16	3,76 ± 0,11
Filmbevonattal ellátott minitabletta (10% tömegnövekedés)	40,06 ± 1,60	12,59 ± 0,48	15,73 ± 1,59	4,30 ± 0,16	3,85 ± 0,09
Filmbevonattal ellátott minitabletta (20% tömegnövekedés)	41,89 ± 1,61	13,20 ± 0,54	15,91 ± 1,39	4,39 ± 0,19	3,95 ± 0,10
Filmbevonattal ellátott minitabletta (30% tömegnövekedés)	44,78 ± 1,97	13,75 ± 0,61	15,07 ± 0,74	4,42 ± 0,15	4,05 ± 0,11

4.4.2 Képanalízis

A kvantitatív mérési eredményeket a Keyence VHX 970 optikai mikroszkóppal készített nagy felbontású felvételek is alátámasztották. A minitablettán végzett képanalízis (*n* = 75) azt mutatta, hogy az egységek a hatóanyag-rétegzés és a filmbevonás után is megőrizték szerkezetüket. A felület összességében sima maradt, ugyanakkor a nagyobb bevonattömeg-növekedésű minták esetében enyhe felületi érdességnövekedés volt megfigyelhető. Repedés vagy más jól látható felületi hiba egyik mintán sem jelentkezett, ami a filmréteg megfelelő tapadására utal.

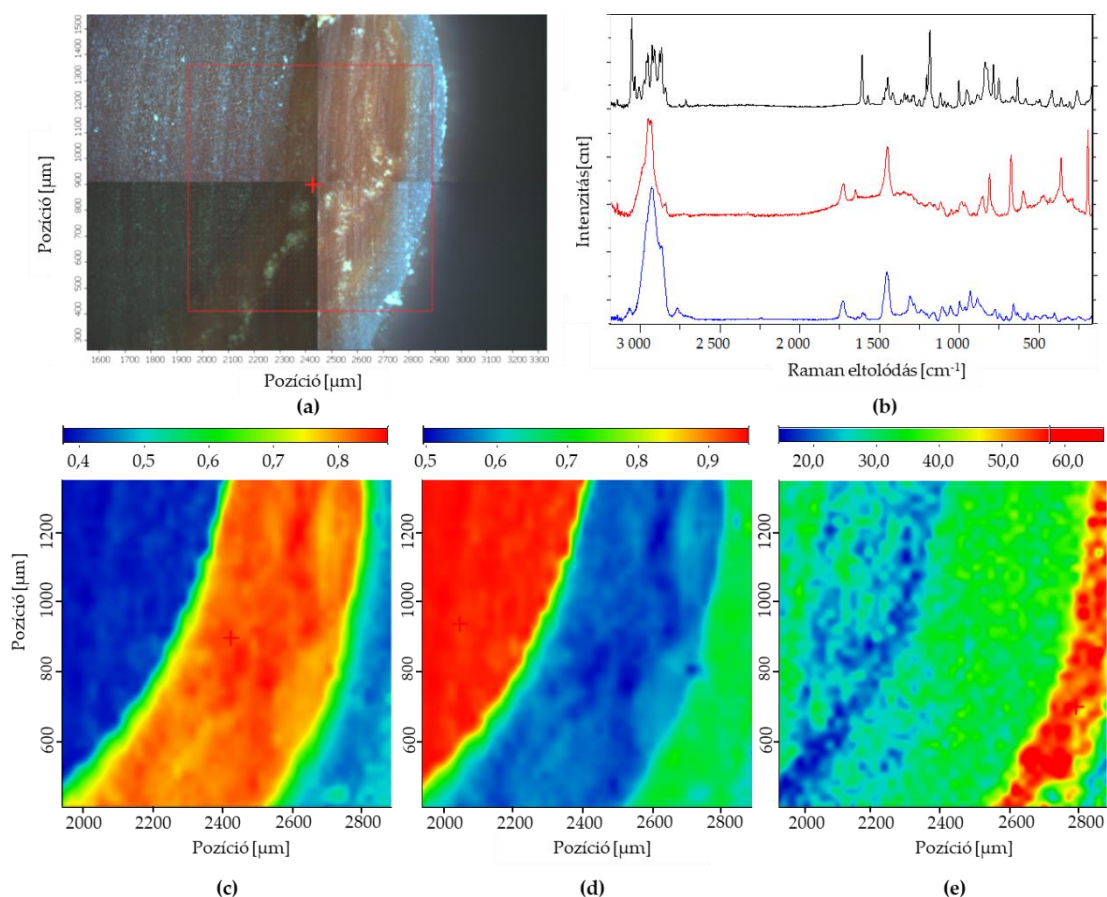
A képanalízis alapján a hatóanyag-rétegzés és a filmbevonás minden lépésében a minitabletták felülete, valamint a maximális és a minimális Feret-átmérő egyaránt növekedett, ami a részecskék egyenletes, közel izotrópos méretgyarapodását jelezte. A kerület értéke a hatóanyag-rétegzés és a 10–20%-os filmbevonat felvitele során fokozatosan emelkedett, majd a 30%-os bevonatnál enyhén csökkent. Ez a megfigyelés a kerületmérés érzékenységére vezethető vissza: a vastagabb bevonat simább kontúrt eredményezett, ami csökkenti a képanalízissel mért élhosszt, miközben a részecske térbeli mérete (felület, Feret-átmérők) tovább növekedett. A két Feret-átmérő közötti különbség ezzel szemben közel állandó maradt, ami arra utal, hogy a minitabletták az egymást követő technológiai lépések során is megőrizték közel izotrópos geometriájukat, tehát a méretnövekedés minden irányban hasonló mértékben ment végbe. Különösen jól látható volt, hogy az 1:1 arányú mag–hatóanyagréteg felvitele lényegesen nagyobb változást eredményezett a mért paraméterekben, mint a további filmrétegek kialakítása. A minőségjellemzési eredményeket az 5. táblázat foglalja össze.

4.5 Raman-mikroszkópos elemzés

A Raman-térképezés során az egyes komponensek referencia-spektrumait kerültek felhasználásra a kémiai profilalkotáshoz. A filmbevonat esetében nem a teljes spektrum, hanem a 811 cm^{-1} -nél megjelenő karakterisztikus sáv szolgált a leképezés alapjául, mivel a filmképző polimer Raman-intenzitása lényegesen kisebb volt a többi komponenséhez képest.

A Raman-kémiai térképek alátámasztották a rétegzett minitabletták mag–héj–bevonat szerkezetének kialakulását. A hatóanyaghoz tartozó karakterisztikus sávok döntően a belső héjrétegben jelentek meg, míg a 3D-nyomtatott inert mag spektruma jól elkülönülten a központi régióban volt kimutatható. A filmképző polimer a keresztmetszet külső részén folytonos sávként jelent meg, látható megszakítások nélkül az alkalmazott térbeli felbontás mellett. Az alkalmazott mérési felbontás és detektálási körülmények mellett a hatóanyag nem volt kimutatható sem az inert magban, sem a külső filmrétegben.

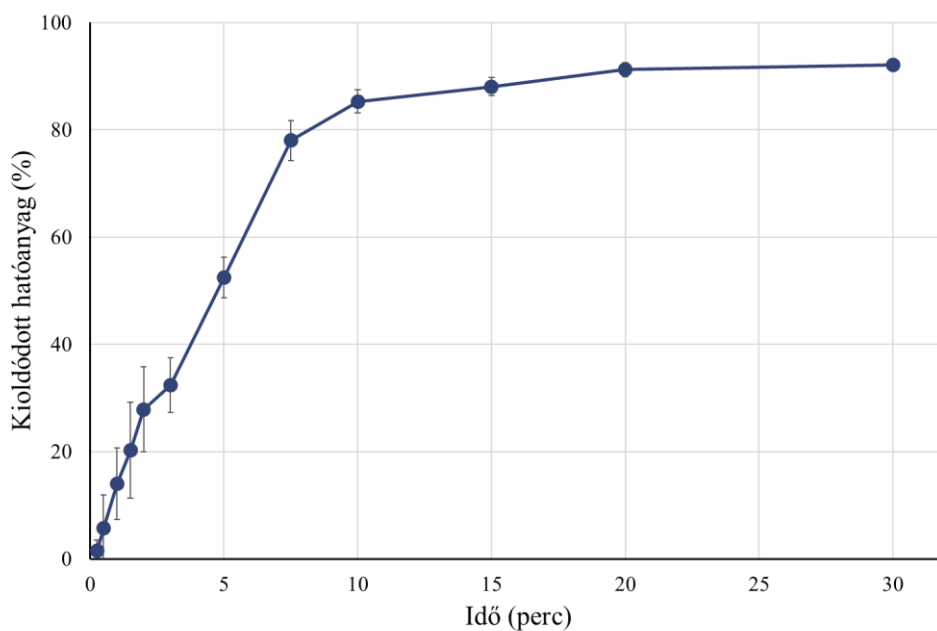
A Raman-térképezés tehát kvalitatív módon megerősítette, hogy a hatóanyagréteg, az inert mag és a külső polimerfilm jól elkülönülő szerkezeti egységeket alkottak. Az alkalmazott mérési felbontás elegendő volt a teljes mag–héj–bevonat-geometria vizsgálatához, viszont finomabb, rétegen belüli koncentrációgrádiensek részletes elemzésére nem adott lehetőséget. A jövőbeni vizsgálatokban ezért nagyobb térbeli felbontású módszerek, például konfokális Raman-mikroszkópia alkalmazása indokolt lehet. A minitabletta keresztmetszetének Raman-spektrális profiljai és kémiai eloszlástérképei a 11. ábrán láthatók.



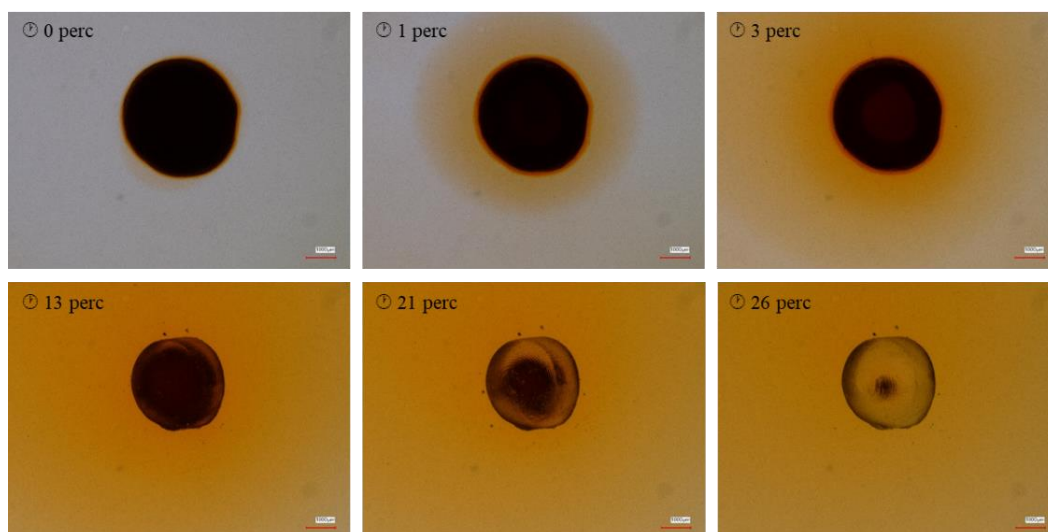
11. ábra A minitabletta keresztmetszetének Raman-spektrális profiljai és kémiai eloszlástérképei (Thermo Fisher DXR; 780 nm-es gerjesztés): (a) A mért felület mikroszkópos képe és a Raman-térképezés területe (piros négyzet rácshálóval); (b) Az egyes komponensek Raman-spektrumai (fentről lefelé: hatóanyagréteg, filmréteg, inert mag). Az áttekinthetőség érdekében a spektrumokat a függőleges tengely mentén állandó eltolással ábrázoltam, ezért az intenzitás relatív egységekben van megadva. A Raman-kémiai térképek: a hatóanyagréteg (c), a 3D-nyomtatott inert minitabletta-mag (d), valamint a filmképző burok (e) térbeli eloszlását mutatják a keresztmetszeten, a teljes spektrum és a karakterisztikus csúcsok profilozása alapján – saját fotó

4.6 Hatóanyag-felszabadulás vizsgálata

Az in vitro kioldódási vizsgálatok egyértelműen mutatták, hogy a filmbevonat jelenléte és vastagsága jelentősen befolyásolták a hatóanyag-felszabadulását. A bevonat nélküli minitabléták gyors kioldódási profilt mutattak: az ibuprofén-nátrium több mint 85%-a már az első 10 percen felszabadult (12. és 13. ábra).

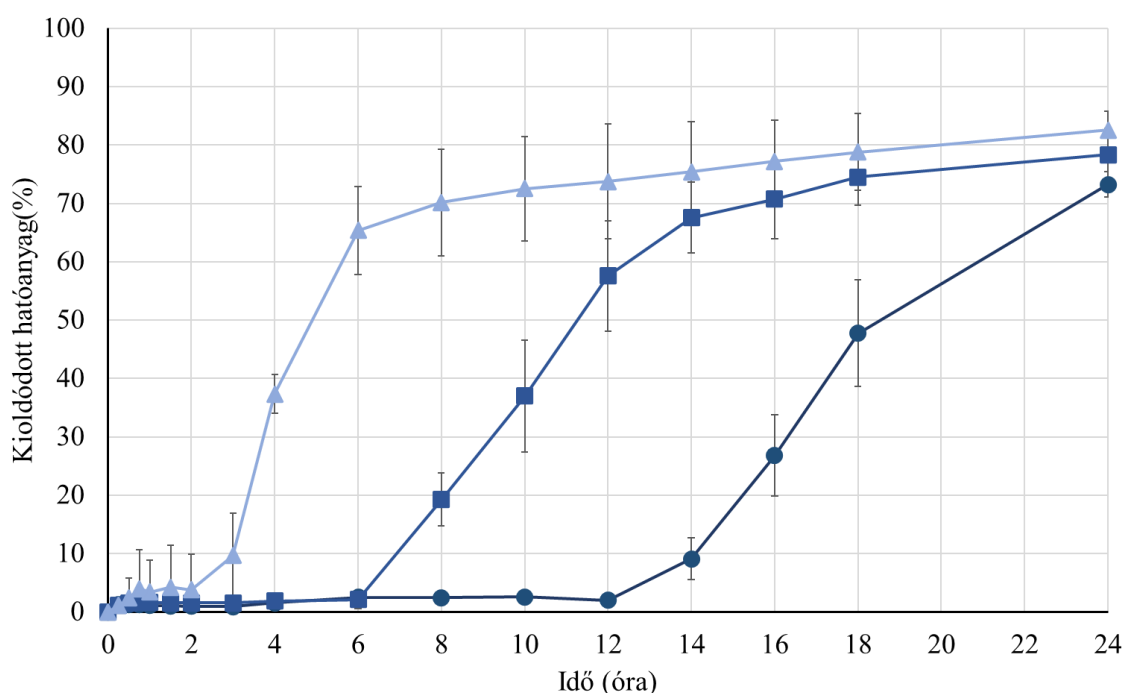


12. ábra A hatóanyag időfüggő felszabadulása 30 percen keresztül



13. ábra A hatóanyag kioldódási viselkedésének szemléltetése a 3D-nyomtatott inert minitablétta-hordozóból. A felvételek Keyence VHX 970 digitális mikroszkóppal készültek – saját fotó

A 10%-os tömegnövekedésű filmbevonattal ellátott minták esetében a felszabadulás mérséklődött, és a 70%-os kioldódás megközelítőleg 8 óra alatt következett be. A bevonat vastagságának további növelése tovább lassította a hatóanyag-leadást: 20% és 30% tömegnövekedés esetén a hatóanyag 70%-a hozzávetőlegesen 16, illetve 24 óra alatt szabadult fel. Az eredmények igazolták, hogy az Eudragit® RS alapú filmréteg hatékonyan működött felszabadulást módosító diffúziós gátként (14. ábra).



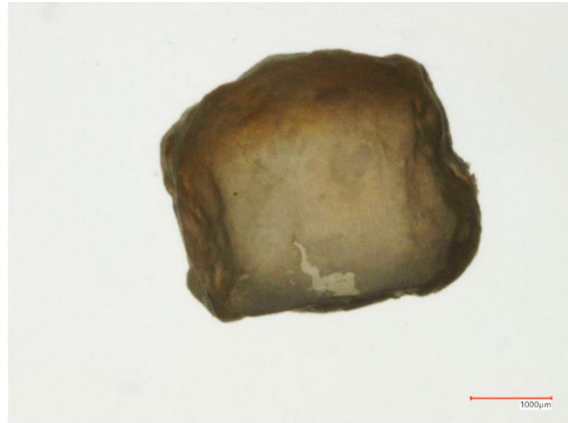
14. ábra. A filmbevonat vastagságának hatása az ibuprofén-nátrium felszabadulására (▲: 10%; ■: 20%; ●: 30% — tömegnövekedés)

A kioldódási minták UV–VIS spektrofotometriás meghatározása 222 nm-es hullámhosszon stabil és megbízható koncentrációmérést biztosított.

A 15. ábra szemléletesen mutatja be a rendszer szerkezeti változását a kioldódási vizsgálat előtt és után. A kioldódás előtt az inert magot a polimerhéjon belül egyenletesen eloszló hatóanyagréteg veszi körül, míg a vizsgálatot követően az intakt polimerhéjon belül a hatóanyagréteg kioldódását követően láthatóvá váló inert mag figyelhető meg. A felvételek alátámasztják, hogy a külső polimerstruktúra a kioldódás során megőrizte integritását, miközben a hatóanyag-felszabadulás lezajlott.



(a)



(b)

15. ábra A mag szemléltetése a kioldódás során:
 (a) Kioldódás előtt: az inert mag, a polimerhéjon belül eloszló hatóanyagréteggel
 (b) Kioldódás után: az intakt polimerhéjon belül visszamaradó, láthatóvá váló inert mag.
 A felvételek Keyence VHX 970 digitális mikroszkóppal készültek – saját fotó

5. Megbeszélés

Bár a gyógyszerészeti 3D-nyomtatással foglalkozó újabb közlemények jelentős része transzdermális vagy szubkután gyógyszerhordozó rendszerekkel foglalkozik, az orális alkalmazás továbbra is a legszélesebb körben használt és a betegek által leginkább preferált beviteli út [141–144]. Jelentőségét az is jól mutatja, hogy az egyetlen FDA által jóváhagyott 3D-nyomtatott gyógyszerkészítmény, a Spritam[®], szintén orálisan alkalmazott készítmény [145,146]. Ennek megfelelően a 3D-nyomtatási technológiák orális gyógyszerformák fejlesztésében való alkalmazhatóságának vizsgálata továbbra is indokolt, különösen a technológia folyamatos fejlődése mellett [147].

A sztereolitográfias nyomtatás ígéretes megközelítésnek tekinthető, mivel a nyomtatott rétegek nagyfokú kontrollja révén jól definiált geometriájú gyógyszerformák állíthatók elő viszonylag rövid gyártási idő mellett. Ez a pontosság értékes a gyógyszerforma felépítésének és a hatóanyag-leadási profilok célzott kialakítása szempontjából. A fotopolimerizáción alapuló 3D-nyomtatási technológiák egyik legfőbb korlátja jelenleg az, hogy a gyógyszerészeti célra is megfelelő, biokompatibilis fotopolimer rendszerek köre még viszonylag szűk. Bár a sebészeti és fogászati alkalmazásokból ismert anyagok ígéretes kiindulási alapot jelentenek, új gyógyszerészeti szempontból is alkalmas gyanták fejlesztésére továbbra is szükség van [113].

Annak ellenére, hogy a jelenleg alkalmazott gyanták még nem felelnek meg a gyógyszerkönyvi követelményeknek, Wang és munkatársai úttörő munkájukban sikeresen állítottak elő módosított hatóanyag-felszabadulású gyógyszerformákat nemszteroid gyulladáscsökkentő hatóanyagokkal (NSAID) SLA-technológia alkalmazásával [123]. Ezt követően Madžarević és munkatársai optimalizálták a gyantaösszetételeket, növelve a biokompatibilis komponensek (például PEG 700 és riboflavin) arányát, ezáltal javítva azok gyógyszerészeti alkalmazhatóságát [148]. Továbbá 2023-ban patkányokon végzett in vivo vizsgálatok további bizonyítékot szolgáltatottak az SLA-val előállított orális gyógyszerformák biztonságos alkalmazhatóságára [149]. A kutatások továbbra is arra irányulnak, hogy bővítsék a fotopolimerizáción alapuló 3D-nyomtatási technológiákhoz alkalmazható biokompatibilis és biológiailag lebomló gyanták körét. Ezek a fejlesztések hosszú távon

olyan anyagok megjelenéséhez vezethetnek, amelyek elérik azt a fejlettségi szintet, amely szükséges a gyógyszerkönyvi segédanyagként történő hivatalos elismerésükhöz.

A jelen munka eredményei összhangban állnak a kitűzött célokkal, mivel az SLA 3D-nyomtatás alkalmasnak bizonyult olyan inert minitabletta-magok előállítására, amelyek multipartikuláris rendszerek kiindulási egységeiként alkalmazhatók. A nyomtatott egységek átlagos tömege minden vizsgált mintatípus esetében 80 mg alatt maradt, ezért a Ph. Eur. 11. tömegegységességi követelményei szerint $\pm 10\%$ -os eltérési határérték volt irányadó. A mért eltérések ettől jelentősen elmaradtak. Bár a szórás a hatóanyag-rétegzés és a filmbevonás során a kiindulási magokhoz képest növekedett, az értékek továbbra is megfelelő egyenletességet jeleztek.

A mechanikai jellemzők szintén kedvezőnek bizonyultak. A minitabletta-magok friabilitása gyakorlatilag 0% volt, a vizsgálatot követően nem volt kimutatható sérülés. A $483,4 \pm 1,4$ N átlagos törésszilárdság, valamint a kedvező geometriai kialakítás együttesen alátámasztják, hogy a nyomtatott magok megfelelő mechanikai stabilitással rendelkeztek a fluidágyas feldolgozáshoz. Ez azért fontos, mert elégtelen szilárdság esetén a részecskék a fluidágyban történő mozgás során sérülhetnek vagy eltörhetnek, ami a rétegzés reprodukálhatóságát és a bevonat egyenletességét is kedvezőtlenül befolyásolná. A szakirodalom szerint nemcsak a mechanikai stabilitás, hanem a megfelelő geometria is alapvető a sikeres bevonatképzéshez; jelen vizsgálatban sem lepattogzás, sem élkopás nem volt megfigyelhető a rétegzési folyamat során.

A digitális tervezés további fontos előnye, hogy a minitabletták mérete és alakja a gyártószerszámok módosítása nélkül, közvetlenül a tervezési fázisban alakítható. Ez az additív gyártás egyik lényegi előnye a hagyományos technológiákkal szemben, különösen olyan területeken, ahol a betegspecifikus módosíthatóság jelentős.

A mikroszkópos vizsgálatok és a hatóanyagtartalom-meghatározások alapján igazolható volt, hogy az ibuprofén-nátriumot tartalmazó réteg egyenletesen került felvitelre a gyantaalapú magok felületére. A fluidágyas hatóanyag-rétegzés következetes és jól reprodukálható eredményt adott, ami azt mutatja, hogy a 3D-nyomtatott inert magok jól illeszthetők a hagyományos gyógyszer technológiai folyamatokhoz. Megjegyzendő, hogy a FLEX80 gyanta felületi tulajdonságai (pl. hidrofóbia, érdesség) eltérhetnek a konvencionális inert magokétól, mégis a rétegzés sikeressége arra utal, hogy a HPMC

alapú kötőanyagrendszer kellő adhéziót biztosított a fotopolimer hordozófelülethez. Ezzel a lépéssel az inert magokból hatóanyagot hordozó minitabletták jöttek létre, ami alátámasztja, hogy az SLA-val gyártott egységek ígéretes alternatívát jelenthetnek a jelenleg alkalmazott inert magokkal szemben multipartikuláris rendszerekben.

A Raman-mikrospektroszkópos képalkotás eredményei megerősítették a kívánt mag-héj-bevonat szerkezet kialakulását [84,150,151]. A hatóanyag jelei döntően a belső héjrétegben jelentek meg, míg az inert mag központi régiójában nem volt kimutatható hatóanyagra utaló Raman-jel. A filmképző polimer a keresztmetszet külső részén folytonos sávként jelent meg, látható megszakítások nélkül. Ezek az eredmények azt jelzik, hogy a hatóanyagréteg és a filmbevonat egymástól és az inert magtól jól elkülönülő szerkezeti egységeket alkottak [152]. Ugyanakkor az alkalmazott több tíz mikrométeres térbeli felbontás elsősorban az összegeometria értékelésére volt alkalmas, nem tette lehetővé a rétegen belüli finom koncentrációgrádiensek részletes vizsgálatát.

A hatóanyag kioldódási vizsgálatai alátámasztották, hogy az Eudragit® RS eredményesen alkalmazható hatóanyag-felszabadulást módosító réteggént. A bevonatvastagság növekedésével az ibuprofén-nátrium felszabadulása fokozatosan lassult, ami jól alátámasztja, hogy a polimer film diffúziós gátként viselkedik. A bevonatvastagság és a felszabadulási sebesség közötti közvetlen kapcsolat gyakorlati szempontból fontos, mivel egyszerű és jól szabályozható módot kínál különböző felszabadulási profilok kialakítására. A 10%-os tömegnövekedésről 30%-ra növelve a bevonatot, a 70%-os kioldódás időtartama hozzávetőlegesen háromszorosára nőtt, ami a filmréteg diffúziós ellenállásának arányos növekedésére utal. Ez az összefüggés összhangban áll az irodalomban az Eudragit® RS rendszerekre leírt membránkontrollált felszabadulási mechanizmussal. A bevonatok emellett vizuálisan is épek maradtak, ami kedvező filmképző tulajdonságokra és megfelelő adhézióra utal.

Az inert pelletmagok savas közegben mutatott viselkedésének mikrofluidikai vizsgálata kontextusba helyezte a jelen munkában alkalmazott, additív gyártással előállított hordozómag technológiai és hatóanyag-felszabadulási sajátosságait. A vízzoldható magok, így a cukorgömb, az izomalt- és a borkősav-alapú magok gyors dezintegrációt mutattak pH 1,2-es sósavas közegben. Ez ozmotikusan aktív belső mikrokörnyezet kialakulásával járhat együtt, amely módosíthatja a permeábilis filmbevonat vízfelvételét, és ezáltal

befolyásolhatja a hatóanyag-leadás kinetikáját. Ezzel szemben az MCC- és DCPA-alapú magok szerkezeti integritásukat megőrizték a vizsgálat teljes időtartama alatt. A jelen munkában alkalmazott FLEX80 fotopolimer gyantából nyomtatott inert mag vízdoldhatatlan, térhálósított szerkezete technológiai szempontból inkább ez utóbbi csoporthoz hasonlítható. A rendszerben nem várható számottevő belső ozmotikus hajtóerő kialakulása, ezért a hatóanyag-felszabadulást elsősorban az Eudragit® RS filmréteg diffúziós ellenállása szabályozza. Ez összhangban áll az in vitro kioldódási vizsgálatok eredményeivel, amelyek a bevonatvastagság meghatározó szerepét igazolták.

A pelletalapú gyógyszerkészítmények mikroszkópos vizsgálata és képanalízise szemléletes referenciát nyújtott a jelen munkában kialakított rendszer technológiai értékeléséhez. A vizsgált készítmények részecskéi 1,06–1,07 közötti oldalarány-értéket mutattak ($n = 200$), ami jól közelíti az ideális gömbalakot, és megfelel az irodalomban elfogadottnak tekintett $AR \leq 1,2$ határértéknek. A részecskeméret-eloszlás mindhárom készítmény esetében szűk és szimmetrikus volt, ami az ipari pellettechnológiai eljárások magas geometriai reprodukálhatóságát tükrözi. A félbevágott pelletek keresztmetszetén jól azonosítható volt az inert hordozómag, a hatóanyagtartalmú intermedier réteg és a funkcionális polimerbevonat elkülönülő struktúrája. Ez a rétegzett felépítés szoros párhuzamot mutatott a jelen munkában Raman-mikroszkópos vizsgálattal igazolt rendszerszerkezettel. A hagyományos technológiai eljárások ugyanakkor elsősorban közel gömb alakú, koncentrikus rétegfelépítésű egységek előállítására alkalmasak, azonban a belső geometria előre megtervezett, célzott kialakítására csak korlátozott lehetőséget biztosítanak.

A hatóanyag-rétegzés és a filmbevonás eredményei alapján a rétegek kialakítása technológiai szempontból megfelelőnek bizonyult, ugyanakkor a folyamatok részletes anyagmérlege nem képezte a vizsgálat tárgyát. Ennek megfelelően sem a rétegzési, sem a bevonási határfok pontos értéke nem került meghatározásra. A tömegnövekedési adatok ezért elsősorban a rétegek sikeres kialakulását és a minták közötti relatív különbségeket támasztják alá.

További limitáció, hogy a 10%, 20% és 30% bevonati minták ugyanazon bevonási folyamat köztes mintáiból származtak. Ezért az eredmények elsősorban a technológiai

koncepció megvalósíthatóságát igazolják. A folyamat tételről tételre történő reprodukálhatóságának értékeléséhez további, független gyártási ismételések szükségesek.

Jelen munka elsődleges célja a 3D-nyomtatott inert minitabletta-magokon alapuló technológiai koncepció igazolása volt. A vizsgálat ezért nem tartalmazott közvetlen összehasonlítást hagyományos inert hordozómagokkal, például cukorgömbökkel, MCC- vagy izomaltalapú pelletmagokkal. A klasszikus és additív gyártással előállított hordozómagok közvetlen összevetése a jövőbeni kutatások fontos irányát jelentheti, különösen a rétegzési hatások, a bevonatminőség, a mechanikai stabilitás és a hatóanyagfelszabadulás szempontjából. Hasonlóképpen, jelen vizsgálatban egyetlen minitabletta-geometria került alkalmazásra, ezért a geometriai paraméterek hatása a hatóanyagfelszabadulásra kísérletesen nem került összehasonlító módon értékelésre. Az additív gyártásból eredő geometriai szabadság ebben a munkában elsősorban a digitálisan reprodukálható inert magok előállításában jelent meg. A különböző alakú, méretű vagy belső szerkezetű magok kioldódásra gyakorolt hatásának vizsgálata további kutatási irányt jelent. További limitáció, hogy a kioldódásvizsgálat egyetlen pH-n, pH 6,8-as foszfátpufferben történt. A teljes gasztrointesztinális tranzitra jellemző viselkedés értékeléséhez többfázisú, savas közeg (pH 1,2) majd ezt követő pH 6,8-as puffer alkalmazása lenne indokolt; ez a jövőbeni vizsgálatok egyik fontos iránya.

6. Következtetések

A jelen munka újdonsága abban rejlik, hogy elsőként igazolja kísérletileg SLA-alapú inert minitablettamagok és hagyományos fluidágyas rétegzési technológia integrálhatóságát módosított hatóanyag-leadású multipartikuláris rendszerekben.

A kutatómunka új tudományos eredményei alapján megállapítható:

- Az UV-térhálósítható gyantával végzett SLA 3D-nyomtatás alkalmas olyan inert minitabletta-magok előállítására, amelyek multipartikuláris gyógyszerhordozó rendszerek kiindulási egységeiként alkalmazhatók. A nyomtatott minitabletták egyenletes geometriai jellemzőket, megfelelő felületi minőséget és nagy mechanikai szilárdságot mutattak, ezért alkalmasnak bizonyultak további gyógyszer technológiai feldolgozásra.
- A fluidágyas hatóanyag-rétegzés sikeresen adaptálható volt a 3D-nyomtatott inert magokra és egyenletes ibuprofén-nátrium-felvitelt eredményezett. Az ezt követően alkalmazott Eudragit® RS filmbevonat lehetővé tette a hatóanyag-leadás szabályozását, és egyértelműen igazolható volt, hogy a bevonat vastagságának növelésével a felszabadulás üteme csökkent, míg a késleltetési idő nőtt.
- A minitablettamagok segítségével kialakított mag-héj-bevonat felépítésű hatóanyagleadó rendszer kívánt szerkezetének kialakulását sikerült a Raman-mikrospektroszkópos képalkotás eredményeivel alátámasztani. A hatóanyag jelei a belső héjrétegben lokalizálódtak, míg az inert mag és a külső filmréteg ettől jól elkülönülten jelentek meg. A filmképző polimer a keresztmetszet külső részén folytonos sávként volt kimutatható, ami a bevonat megfelelő integritását erősítette meg.
- A digitális tervezés és az SLA-alapú additív gyártás a hagyományos gyógyszer technológiai folyamatokkal eredményesen kombinálható minitablettamagok felhasználása esetén.
- A hatóanyag-hordozó inert magok viselkedésének tanulmányozására alkalmas olyan módszer, amely mikroszkóp alatti kistérfogatú folyadékáramban nyújt tájékoztatást különböző pH-viszonyok mellett.

Kiemelendő, hogy a bemutatott megközelítés geometriailag módosítható és reprodukálható inert magok előállítását teszi lehetővé, amelyek hagyományos rétegzési és bevonási műveletekkel tovább feldolgozhatók. Ez a platform közvetve támogathatja a betegközpontú és személyre szabott gyógyszerfejlesztési stratégiákat, ugyanakkor jelen munkában a hatóanyag, a dózis és a maggeometria kísérletes variálása nem történt meg. E tulajdonságok különösen értékesek lehetnek olyan betegcsoportok számára, ahol a dózisforma testreszabhatósága és a betegközpontú fejlesztés kiemelt szerepet kap.

Ugyanakkor az SLA-technológia gyógyszerészeti alkalmazásának továbbra is egyik meghatározó korlátja a gyógyszerészeti szempontból megfelelő, biokompatibilis fotopolimer rendszerek korlátozott rendelkezésre állása. Bár az orvosi és fogászati célokra fejlesztett anyagok bizonyos esetekben ígéretes kiindulási alapot jelenthetnek, a technológia szélesebb körű orális gyógyszeripari alkalmazásához új, megfelelően karakterizált és gyógyszerészeti felhasználásra is alkalmas gyanták fejlesztésére van szükség. A jelen vizsgálatban alkalmazott FLEX80 gyanta citotoxicitási és biokompatibilitási értékelése nem képezte a kutatás tárgyát, ezért a rendszert technológiai proof-of-concept modellként értékeltem, amelynek elsődleges célja a gyártási koncepció megvalósíthatóságának igazolása volt.

A gyakorlati alkalmazhatóság tekintetében a vizsgált rendszer és technológia új lehetőségeket nyithat a betegközpontú gyógyszerfejlesztésben. Ugyanakkor a gyakorlati és szélesebb körű gyógyszeripari alkalmazhatóság megítéléséhez további vizsgálatok szükségesek, amelyeknek ki szükséges terjedniük a léptéknövelésre, a gyártási kapacitásra, a költséghatékonyságra, a hosszú távú stabilitásra, a szabályozási megfelelésre, valamint az élő szervezetben mutatott viselkedés értékelésére. Az Eudragit® RS filmek tulajdonságait az utókezelés, a lágyítószer-vándorlás és a tárolási körülmények egyaránt befolyásolhatják, ezért a kialakított rendszer hosszú távú stabilitásának vizsgálata külön fejlesztési feladatot képez.

7. Összefoglalás

Doktori munkám célja mag-héj szerkezetű rendszerek tanulmányozása. Vizsgáltam a mikrofluidika alkalmazhatóságát inert hordozók esetében. Továbbá kutatómunkám során kérdésként merült fel, hogy a sztereolitográfias (SLA) 3D-nyomtatással előállított inert minitabletta-magok integrálhatók-e a hagyományos fluidágyas rétegzési és bevonási műveletekkel egy módosított hatóanyag-leadású multipartikuláris rendszer kialakítása érdekében.

FLEX80 fotopolimer gyantából, Original Prusa SL1S

SPEED nyomtatóval, maszkolt sztereolitográfias eljárással 3,0 mm átmérőjű és 2,5 mm magasságú inert minitabletta-magokat állítottam elő. A magokat fluidágyas, alsó porlasztású eljárással ibuprofén-nátriummal rétegeztem 1:1 szárazanyag/mag-tömegarányig, majd Eudragit® RS vizes diszperzióból 10, 20 és 30 m/m%-os tömegnövekedésű filmbevonatot alakítottam ki.

A nyomtatott magok átlagos tömege 18,56 mg, átlagos törési szilárdsága $483,4 \pm 1,4$ N, friabilitása 0% volt. A képanalízis ($n = 75$) izotrópos méretnövekedést jelzett a technológiai lépések során. A Raman-mikrospektroszkópos térképezés megerősítette a tervezett rétegzett szerkezetet. Az in vitro kioldódási vizsgálatokban a módosított hatóanyagleadást biztosító filmbevonat nélküli, ibuprofén-nátriummal rétegzett minitabletták esetén a hatóanyag több mint 85%-a 10 perc alatt felszabadult. A funkcionális filmbevonattal ellátott szemcsékből a farmakon felszabadulását elsősorban a polimerbevonat vastagsága befolyásolta. A 10%-os filmbevonatnál a farmakon 70%-os kioldódása 8 óra alatt, 20% és 30%-os filmbevonatnál a hatóanyag 70%-os felszabadulása 16, illetve 24 óra alatt valósult meg.

Az eredmények igazolták, hogy az SLA 3D-nyomtatás és a hagyományos pellettechnológiai műveletek jól kombinálhatók és integrálhatóak. A hatóanyag-hordozó inert magok viselkedését tanulmányozástam mikroszkóp alatt, kistérfogatú folyadékáramban különböző pH-viszonyok mellett.

A bemutatott megközelítés közvetve támogathatja a betegközpontú gyógyszerformatervezést; a személyre szabhatóság a jelen munkában a digitálisan tervezhető magok geometriai módosíthatóságának elvi lehetőségeként jelent meg, nem pedig betegspecifikus dózis vagy felszabadulási profil kísérletes optimalizálásaként.

Summary

The objective of my doctoral work was to investigate core-shell structured systems. I examined the applicability of microfluidics for the characterization of inert carriers. In addition, my research addressed whether inert minitabiet cores produced by stereolithography (SLA) 3D printing could be integrated into conventional fluid-bed layering and coating processes to develop a modified-release multiparticulate drug delivery system.

Inert minitabiet cores with a diameter of 3.0 mm and a height of 2.5 mm were fabricated from FLEX80 photopolymer resin using an Original Prusa SL1S SPEED printer via masked stereolithography. The cores were layered with ibuprofen sodium by bottom-spray fluidised-bed processing up to a dry matter-to-core mass ratio of 1:1, after which film coatings with weight gains of 10, 20, and 30% w/w were applied from an aqueous Eudragit® RS dispersion.

The printed cores had a mean mass of 18.56 mg, a mean crushing strength of 483.4 ± 1.4 N, and a friability of 0%. Image analysis ($n = 75$) indicated isotropic dimensional growth throughout the processing steps. Raman microspectroscopic mapping confirmed the intended layered structure. In the *in vitro* dissolution studies, the ibuprofen sodium-layered minitabiet without a modified-release film coating released more than 85% of the drug within 10 minutes. For particles with a functional film coating, drug release was primarily governed by the thickness of the polymer coating. At a 10% film coating, 70% drug release occurred within 8 hours, whereas at 20% and 30% film coatings, 70% drug release was achieved within 16 and 24 hours, respectively.

My results confirmed that SLA 3D printing and conventional pellet-technology operations can be successfully integrated within a proof-of-concept system. Furthermore, the behaviour of drug-carrier inert cores was investigated under a microscope in a small-volume fluid flow under different pH conditions. The presented approach may indirectly support patient-centric dosage form design; in the present work, personalisation was conceptualised as the potential for geometric modification of digitally designed cores, rather than as the experimental optimisation of a patient-specific dose or release profile.

8. Irodalomjegyzék

1. Burkhart, P.V.; Sabaté, E. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. *J. Nurs. Scholarsh. Off. Publ. Sigma Theta Tau Int. Honor Soc. Nurs.* **2003**, *35*, 207.
2. Research, C. for D.E. and Size of Beads in Drug Products Labeled for Sprinkle Rev.1 Available online: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/size-beads-drug-products-labeled-sprinkle-rev1> (accessed on 8 March 2026).
3. Cosijns, A.; Nizet, D.; Nikolakakis, I.; Vervaet, C.; De Beer, T.; Siepmann, F.; Siepmann, J.; Evrard, B.; Remon, J.P. Porous Pellets as Drug Delivery System. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2009**, *35*, 655–662, doi:10.1080/03639040802578103.
4. Ghebre-Sellassie, I. Pellets: A General Overview. In *Pharmaceutical Pelletization Technology*; CRC Press, 1989.
5. Shariff, Z.; Kirby, D.; Missaghi, S.; Rajabi-Siahboomi, A.; Maidment, I. Patient-Centric Medicine Design: Key Characteristics of Oral Solid Dosage Forms That Improve Adherence and Acceptance in Older People. *Pharmaceutics* **2020**, *12*, 905, doi:10.3390/pharmaceutics12100905.
6. Priese, F.; Wiegel, D.; Funaro, C.; Mondelli, G.; Wolf, B. Comparison of Mini-Tablets and Pellets as Multiparticulate Drug Delivery Systems for Controlled Drug Release. *Coatings* **2023**, *13*, 1891, doi:10.3390/coatings13111891.
7. Agrawal, S.; Fernandes, J.; Shaikh, F.; Patel, V. Quality Aspects in the Development of Pelletized Dosage Forms. *Heliyon* **2022**, *8*, doi:10.1016/j.heliyon.2022.e08956.
8. Dey, N.; Majumdar, S.; Rao, M. Multiparticulate Drug Delivery Systems for Controlled Release. *Trop. J. Pharm. Res.* **2008**, *7*, doi:10.4314/tjpr.v7i3.14692.
9. Abbaspour, M.R.; Sadeghi, F.; Afrasiabi Garekani, H. Design and Study of Ibuprofen Disintegrating Sustained-Release Tablets Comprising Coated Pellets. *Eur. J. Pharm. Biopharm. Off. J. Arbeitsgemeinschaft Pharm. Verfahrenstechnik EV* **2008**, *68*, 747–759, doi:10.1016/j.ejpb.2007.09.010.
10. Lorck, C.A.; Grunenberg, P.C.; Jünger, H.; Laicher, A. Influence of Process Parameters on Sustained-Release Theophylline Pellets Coated with Aqueous Polymer Dispersions and Organic Solvent-Based Polymer Solutions. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **1997**, *43*, 149–157, doi:10.1016/S0939-6411(96)00035-5.

11. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Available online: <https://www.routledge.com/Encyclopedia-of-Pharmaceutical-Technology/Swarbrick-Swarbrick/p/book/9780849393914> (accessed on 8 March 2026).
12. Christensen, F.N.; Davis, S.S.; Hardy, J.G.; Taylor, M.J.; Whalley, D.R.; Wilson, C.G. The Use of Gamma Scintigraphy to Follow the Gastrointestinal Transit of Pharmaceutical Formulations. *J. Pharm. Pharmacol.* **1985**, *37*, 91–95, doi:10.1111/j.2042-7158.1985.tb05013.x.
13. Abrahamsson, B.; Alpstén, M.; Bake, B.; Larsson, A.; Sjögren, J. In Vitro and in Vivo Erosion of Two Different Hydrophilic Gel Matrix Tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **1998**, *46*, 69–75, doi:10.1016/S0939-6411(98)00002-2.
14. Newton, J.M. Gastric Emptying of Multi-Particulate Dosage Forms. *Int. J. Pharm.* **2010**, *395*, 2–8, doi:10.1016/j.ijpharm.2010.04.047.
15. Goyal, R.K.; Guo, Y.; Mashimo, H. Advances in the Physiology of Gastric Emptying. *Neurogastroenterol. Motil.* **2019**, *31*, e13546, doi:10.1111/nmo.13546.
16. Kállai-Szabó, N.; Lengyel, M.; Farkas, D.; Barna, Á.T.; Fleck, C.; Basa, B.; Antal, I. Review on Starter Pellets: Inert and Functional Cores. *Pharmaceutics* **2022**, *14*, 1299, doi:10.3390/pharmaceutics14061299.
17. Wang, S.; Chen, X.; Han, X.; Hong, X.; Li, X.; Zhang, H.; Li, M.; Wang, Z.; Zheng, A. A Review of 3D Printing Technology in Pharmaceutics: Technology and Applications, Now and Future. *Pharmaceutics* **2023**, *15*, 416, doi:10.3390/pharmaceutics15020416.
18. Pharma 4.0™ | ISPE | International Society for Pharmaceutical Engineering Available online: <https://ispe.org/topics/pharma-4.0> (accessed on 8 March 2026).
19. Barna, Á.T.; Fleck, C.; Demeter, A.K.; Borbás, B.; Basa, B.; Balogh, E.; Angi, R.; Kállai-Szabó, N.; Antal, I. Evaluation of the Applicability of a 3D-Printed Inert Minitablet Core as a Carrier for Modified-Release Drug Delivery System. *Pharmaceutics* **2026**, *18*, 295, doi:10.3390/pharmaceutics18030295.
20. Prusament Resin Flex80 Transparent Clear 1kg | Original Prusa 3D Printers Directly from Josef Prusa Available online: <https://www.prusa3d.com/product/prusament-resin-flex80-transparent-clear-1kg/#safety> (accessed on 9 March 2026).

21. *Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Ghebre-Selassie, I., Ed.; CRC Press: Boca Raton, 1994; ISBN 978-0-367-80454-1.
22. Tang, E.S.K.; Chan, L.W.; Heng, P.W.S. Coating of Multiparticulates for Sustained Release. *Am. J. Drug Deliv.* **2005**, *3*, 17–28, doi:10.2165/00137696-200503010-00003.
23. Controlled Release Oral Dosage Forms: Some Recent Advances in Matrix Type Drug Delivery Systems Available online: <https://scialert.net/abstract/?doi=jms.2001.350.354> (accessed on 8 March 2026).
24. Dhandapani, N.V. Pelletization by Extrusion-Spheronization- A Detailed Review. *Results J.* **2012**, *3*, 10–23.
25. Sidwell, R.; Hansell, J.; Rane, M.; Rajabi-Siahboomi, A.R. Characterization of Inert Cores for Multiparticulate Dosage Forms.; Rajabi-Siahboomi, A.R., Ed.; Springer New York: New York, NY, 2017; pp. 5–35.
26. Kállai, N.; Antal, I. [Importance and pharmaceutical technological considerations of neutral pellets]. *Acta Pharm. Hung.* **2006**, *76*, 208–212.
27. Awad, A.; Fina, F.; Trenfield, S.J.; Patel, P.; Goyanes, A.; Gaisford, S.; Basit, A.W. 3D Printed Pellets (Miniprintlets): A Novel, Multi-Drug, Controlled Release Platform Technology. *Pharmaceutics* **2019**, *11*, 148, doi:10.3390/pharmaceutics11040148.
28. Pharmaceutical Mini-Tablets: A Revived Trend. In *Drug Delivery Trends*; Elsevier, 2020; pp. 123–139.
29. Kodag, S.; Gaikwad, S.; Mali, S.; Mali, A. An Overview on Mini Tablets. *Asian J. Pharm. Technol.* **2022**, *12*, 266–271.
30. Gaber, D.M.; Nafee, N.; Abdallah, O.Y. Mini-Tablets versus Pellets as Promising Multiparticulate Modified Release Delivery Systems for Highly Soluble Drugs. *Int. J. Pharm.* **2015**, *488*, 86–94, doi:10.1016/j.ijpharm.2015.04.021.
31. Aleksovski, A.; Dreu, R.; Gašperlin, M.; Planinšek, O. Mini-Tablets: A Contemporary System for Oral Drug Delivery in Targeted Patient Groups. *Expert Opin. Drug Deliv.* **2015**, *12*, 65–84, doi:10.1517/17425247.2014.951633.
32. Preis, M. Orally Disintegrating Films and Mini-Tablets—Innovative Dosage Forms of Choice for Pediatric Use. *AAPS PharmSciTech* **2015**, *16*, 234–241, doi:10.1208/s12249-015-0313-1.

33. Handattu, M.S.; Thirumaleshwar, S.; Prakash, G.M.; Somareddy, H.K.; Veerabhadrapa, G.H. A Comprehensive Review on Pellets as a Dosage Form in Pharmaceuticals. *Curr. Drug Targets* **2021**, *22*, 1183–1195, doi:10.2174/1389450122999210120204248.
34. Optimization of Manufacture and Examination of Micropellets Based on Pharmaceutical Technological and Biopharmaceutical Parameters - ProQuest Available online: <https://www.proquest.com/openview/9afb0ab53d0b44c2c90f4b42201b916b/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2026366&diss=y> (accessed on 8 March 2026).
35. Clarke, G.M.; Newton, J.M.; Short, M.D. Gastrointestinal Transit of Pellets of Differing Size and Density. *Int. J. Pharm.* **1993**, *100*, 81–92, doi:10.1016/0378-5173(93)90078-T.
36. Wilkins, C.A.; Hamman, H.; Hamman, J.H.; Steenekamp, J.H. Fixed-Dose Combination Formulations in Solid Oral Drug Therapy: Advantages, Limitations, and Design Features. *Pharmaceutics* **2024**, *16*, 178, doi:10.3390/pharmaceutics16020178.
37. Burke, M.D.; He, X.; Cook, C.; Petrov, G.A.; Long, S.; Coffin, M.D. Stability Enhancement of Drug Layered Pellets in a Fixed Dose Combination Tablet. *AAPS PharmSciTech* **2013**, *14*, 312–320, doi:10.1208/s12249-012-9911-3.
38. Bangalore, S.; Kamalakkannan, G.; Parkar, S.; Messerli, F.H. Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A Meta-Analysis. *Am. J. Med.* **2007**, *120*, 713–719, doi:10.1016/j.amjmed.2006.08.033.
39. Lopez, F.L.; Ernest, T.B.; Tuleu, C.; Gul, M.O. Formulation Approaches to Pediatric Oral Drug Delivery: Benefits and Limitations of Current Platforms. *Expert Opin. Drug Deliv.* **2015**, *12*, 1727–1740, doi:10.1517/17425247.2015.1060218.
40. Klingmann, V.; Seitz, A.; Meissner, T.; Breitzkreutz, J.; Moeltner, A.; Bosse, H.M. Acceptability of Uncoated Mini-Tablets in Neonates--A Randomized Controlled Trial. *J. Pediatr.* **2015**, *167*, 893-896.e2, doi:10.1016/j.jpeds.2015.07.010.
41. Medication Nonadherence Increases Health Costs, Hospital Readmissions Available online: <https://physicians.dukehealth.org/articles/medication-nonadherence-increases-health-costs-hospital-readmissions> (accessed on 8 March 2026).
42. Tech, A. Economic Impact of Medication Nonadherence on Healthcare Costs 2024.

43. Watanabe, J.H.; McInnis, T.; Hirsch, J.D. Cost of Prescription Drug-Related Morbidity and Mortality. *Ann. Pharmacother.* **2018**, *52*, 829–837, doi:10.1177/1060028018765159.
44. Controlled Release Drug Delivery Market Size Report, 2033 Available online: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/controlled-release-drug-delivery-market> (accessed on 8 March 2026).
45. Controlled Release Drug Delivery Market Size to Hit USD 160.09 Bn by 2035 Available online: <https://www.precedenceresearch.com/controlled-release-drug-delivery-market> (accessed on 8 March 2026).
46. Lovgren, K.I.; Pilbrant, A.G.; Yasumura, M.; Morigaki, S.; Oda, M.; Ohishi, N. Pharmaceutical Preparation for Oral Use 1988.
47. Nobuo, N. Method and Apparatus for Making Spherical Granules 1966.
48. Lovgren, K.I.; Pilbrant, A.G.; Yasumura, M.; Morigaki, S.; Oda, M.; Ohishi, N. Pharmaceutical Formulations of Acid Labile Substances for Oral Use 1989.
49. Heinicke, G.; Schwartz, J.B. Particle Size Distributions of Inert Spheres and Pelletized Pharmaceutical Products by Image Analysis. *Pharm. Dev. Technol.* **2005**, *9*, 359–367, doi:10.1081/PDT-200032996.
50. Natarajan, J.; Anilbhai, P.H. Multi Unit Particulates Systems (MUPS): A Novel Pellets for Oral Dosage Forms. *J. Pharm. Sci. Res.* **2012**, *4*, 1915–1923.
51. Mohylyuk, V.; Styliari, I.D.; Novykov, D.; Pikett, R.; Dattani, R. Assessment of the Effect of Cellets' Particle Size on the Flow in a Wurster Fluid-Bed Coater via Powder Rheology. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **2019**, *54*, 101320, doi:10.1016/j.jddst.2019.101320.
52. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) - European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare - EDQM Available online: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia> (accessed on 8 March 2026).
53. Salawi, A. Pharmaceutical Coating and Its Different Approaches, a Review. *Polymers* **2022**, *14*, 3318, doi:10.3390/polym14163318.
54. Particle Characterization and Behavior Relevant to Fluidized Bed Combustion and Gasification Systems. In *Fluidized Bed Technologies for Near-Zero Emission Combustion and Gasification*; Woodhead Publishing, 2013; pp. 42–76 ISBN 978-0-85709-880-1.

55. Farkas, D.; Nagy, Z.; Antal, I.; Kállai, N. Image Analysis: A Versatile Tool in the Manufacturing and Quality Control of Pharmaceutical Dosage Forms. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 685, doi:10.3390/pharmaceutics13050685.
56. Šibanc, R.; Kitak, T.; Govedarica, B.; Srčić, S.; Dreu, R. Physical Properties of Pharmaceutical Pellets. *Chem. Eng. Sci.* **2013**, *86*, 50–60, doi:10.1016/j.ces.2012.04.037.
57. Galata, D.L.; Mészáros, L.A.; Kállai-Szabó, N.; Szabó, E.; Pataki, H.; Marosi, G.; Nagy, Z.K. Applications of Machine Vision in Pharmaceutical Technology: A Review. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2021**, *159*, 105717, doi:10.1016/j.ejps.2021.105717.
58. Wadell, H. Sphericity and Roundness of Rock Particles. *J. Geol.* **1933**, *41*, 310–331, doi:10.1086/624040.
59. Wadell, H. Volume, Shape, and Roundness of Rock Particles. *J. Geol.* **1932**, *40*, 443–451, doi:10.1086/623964.
60. Sarkar, S.; Liew, C.V. Moistening Liquid-Dependent De-Aggregation of Microcrystalline Cellulose and Its Impact on Pellet Formation by Extrusion–Spheronization. *AAPS PharmSciTech* **2014**, *15*, 753–761, doi:10.1208/s12249-014-0098-7.
61. Chopra, R.; Podczek, F.; Newton, J.M.; Alderborn, G. The Influence of Pellet Shape and Film Coating on the Filling of Pellets into Hard Shell Capsules. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2002**, *53*, 327–333, doi:10.1016/S0939-6411(02)00015-2.
62. Kállai, N.; Luhn, O.; Dredán, J.; Kovács, K.; Lengyel, M.; Antal, I. Evaluation of Drug Release From Coated Pellets Based on Isomalt, Sugar, and Microcrystalline Cellulose Inert Cores. *AAPS PharmSciTech* **2010**, *11*, 383–391, doi:10.1208/s12249-010-9396-x.
63. DEXEDRINE SPANSULE Dosage & Rx Info | Uses, Side Effects. *MPR*.
64. USP–NF | USP-NF Available online: <https://www.uspnf.com/> (accessed on 8 March 2026).
65. *Sugar Spheres*; DOI: 10.31003/USPNF_M78708_03_01.
66. Marabi, A.; Mayor, G.; Burbidge, A.; Wallach, R.; Saguy, I.S. Assessing Dissolution Kinetics of Powders by a Single Particle Approach. *Chem. Eng. J.* **2008**, *139*, 118–127, doi:10.1016/j.cej.2007.07.081.

67. Gryczová, E.; Rabišková, M.; Vetchý, D.; Krejčová, K. Pellet Starters in Layering Technique Using Concentrated Drug Solution. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2008**, *34*, 1381–1387, doi:10.1080/03639040802130046.
68. Yadav, N.; Lohani, A. Formulation and Development of Multiparticulates Dosage Form of Propranolol Hydrochloride. *J. Young Pharm.* *6*, 15–21, doi:10.5530/jyp.2014.1.3.
69. Ozturk, A.G.; Ozturk, S.S.; Palsson, B.O.; Wheatley, T.A.; Dressman, J.B. Mechanism of Release from Pellets Coated with an Ethylcellulose-Based Film. *J. Controlled Release* **1990**, *14*, 203–213, doi:10.1016/0168-3659(90)90160-U.
70. Lecomte, F.; Siepmann, J.; Walther, M.; MacRae, R.J.; Bodmeier, R. pH-Sensitive Polymer Blends Used as Coating Materials to Control Drug Release from Spherical Beads: Elucidation of the Underlying Mass Transport Mechanisms. *Pharm. Res.* **2005**, *22*, 1129–1141, doi:10.1007/s11095-005-5421-2.
71. Vlahovic, K.; Lengyel, M.; Fleck, C.; Kállai-Szabó, N.; Balogh, E.; Laki, A.J.; Antal, I. Microenvironmental pH-Modulated Dissolution of Albendazole Layered on Tartaric Acid Starter Pellet Cores. *Pharmaceutics* **2025**, *17*, 1133, doi:10.3390/pharmaceutics17091133.
72. Handbook of Pharmaceutical Excipients – 9th Edition. *Pharma Excip.* 2020.
73. Zhang, C.; Xu, M.; Tao, X.; Tang, J.; Liu, Z.; Zhang, Y.; Lin, X.; He, H.; Tang, X. A Floating Multiparticulate System for Ofloxacin Based on a Multilayer Structure: In Vitro and in Vivo Evaluation. *Int. J. Pharm.* **2012**, *430*, 141–150, doi:10.1016/j.ijpharm.2012.04.013.
74. Zhang, C.; Tang, J.; Liu, D.; Li, X.; Cheng, L.; Tang, X. Design and Evaluation of an Innovative Floating and Bioadhesive Multiparticulate Drug Delivery System Based on Hollow Structure. *Int. J. Pharm.* **2016**, *503*, 41–55, doi:10.1016/j.ijpharm.2016.02.045.
75. Dukić-Ott, A.; Thommes, M.; Remon, J.P.; Kleinebudde, P.; Vervaet, C. Production of Pellets via Extrusion–Spheronisation without the Incorporation of Microcrystalline Cellulose: A Critical Review. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2009**, *71*, 38–46, doi:10.1016/j.ejpb.2008.08.005.

76. Koo, O.M.; Heng, P.W. The Influence of Microcrystalline Cellulose Grade on Shape and Shape Distributions of Pellets Produced by Extrusion-Spheronization. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **2001**, *49*, 1383–1387, doi:10.1248/cpb.49.1383.
77. Muschert, S.; Siepmann, F.; Leclercq, B.; Carlin, B.; Siepmann, J. Prediction of Drug Release from Ethylcellulose Coated Pellets. *J. Controlled Release* **2009**, *135*, 71–79, doi:10.1016/j.jconrel.2008.12.003.
78. Muschert, S.; Siepmann, F.; Leclercq, B.; Carlin, B.; Siepmann, J. Drug Release Mechanisms from Ethylcellulose: PVA-PEG Graft Copolymer-Coated Pellets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2009**, *72*, 130–137, doi:10.1016/j.ejpb.2008.12.007.
79. Rivera, S.L.; Ghodbane, S. In Vitro Adsorption-Desorption of Famotidine on Microcrystalline Cellulose. *Int. J. Pharm.* **1994**, *108*, 31–38, doi:10.1016/0378-5173(94)90413-8.
80. Thio, D.R.; Heng, P.W.S.; Chan, L.W. MUPS Tableting—Comparison between Crospovidone and Microcrystalline Cellulose Core Pellets. *Pharmaceutics* **2022**, *14*, 2812, doi:10.3390/pharmaceutics14122812.
81. British Pharmacopoeia Commission Available online: <https://www.gov.uk/government/organisations/british-pharmacopoeia> (accessed on 9 March 2026).
82. Japanese Pharmacopoeia 18th Edition Available online: <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0029.html> (accessed on 9 March 2026).
83. Pareek, S.; Omay, A.; Koli, A.R. InstaSpheres TA (Tartaric Acid) as Functional Starter Core for Extended Release Formulations. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **2019**, *54*, 101262, doi:10.1016/j.jddst.2019.101262.
84. Zakowiecki, D.; Frankiewicz, M.; Hess, T.; Cal, K.; Gajda, M.; Dabrowska, J.; Kubiak, B.; Paszkowska, J.; Wiater, M.; Hoc, D.; et al. Development of a Biphasic-Release Multiple-Unit Pellet System with Diclofenac Sodium Using Novel Calcium Phosphate-Based Starter Pellets. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 805, doi:10.3390/pharmaceutics13060805.
85. Cal, K.; Mikolaszek, B.; Hess, T.; Papaioannou, M.; Lenik, J.; Ciosek-Skibińska, P.; Wall, H.; Paszkowska, J.; Romanova, S.; Garbacz, G.; et al. The Use of Calcium Phosphate-Based Starter Pellets for the Preparation of Sprinkle IR MUPS

- Formulation of Rosuvastatin Calcium. *Pharmaceuticals* **2023**, *16*, 242, doi:10.3390/ph16020242.
86. Anabousi, S.; Naseef, H.; Qurt, M.; AbuKhalil, A.; Rabba, A. Fast Disintegrating Pellets: Formulation and Evaluation. *F1000Research* **2025**, *14*, 711, doi:10.12688/f1000research.165282.2.
 87. Lactose Spheres | Neutral Spheres | Umang Pharmaceutical Available online: <https://www.umangpharmaceuticals.com/product-single/lactose-spheres> (accessed on 16 March 2026).
 88. Pharmaceutical Silica Pellets & Silica Spheres - Neutralspheres Available online: <https://neutralspheres.com/product/corespheres-bcs/silica-spheres-pellets-granules> (accessed on 9 March 2026).
 89. Kovacevic, J.; Mladenovic, A.; Djuris, J.; Ibric, S. Evaluation of Powder, Solution and Suspension Layering for the Preparation of Enteric Coated Pellets. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2016**, *85*, 84–93, doi:10.1016/j.ejps.2016.01.018.
 90. Suhrenbrock, L.; Radtke, G.; Knop, K.; Kleinebudde, P. Suspension Pellet Layering Using PVA–PEG Graft Copolymer as a New Binder. *Int. J. Pharm.* **2011**, *412*, 28–36, doi:10.1016/j.ijpharm.2011.03.061.
 91. Ahmad, H.; Khalifeh, I.; Alkhalidi, B.; Aiedeh, K.; AlKhatib, H.S. Application of Active Layering and Coating Techniques in the Development of a Multiparticulate, Controlled Release Dosage Form of a High-Dose, Highly Soluble Drug. *Pharm. Dev. Technol.* **2014**, *19*, 556–564, doi:10.3109/10837450.2013.805778.
 92. EUDRAGIT® Application Guidelines - Now Available in the New 13th Edition. Available online: <https://oncare.evonik.com/eudragit-application-guidelines/> (accessed on 8 March 2026).
 93. Amighi, K.; Moes, A.J. Influence of Plasticizer Concentration and Storage Conditions on the Drug Release Rate from Eudragit® RS30D Film-Coated Sustained-Release Theophylline Pellets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **1996**, *42*, 29–35.
 94. Wagner, K.G.; McGinity, J.W. Influence of Chloride Ion Exchange on the Permeability and Drug Release of Eudragit RS 30 D Films. *J. Controlled Release* **2002**, *82*, 385–397, doi:10.1016/S0168-3659(02)00145-1.
 95. Kotagale, N.; Maniyar, M.; Somvanshi, S.; Umekar, M.; Patel, C.J. Eudragit-S, Eudragit-L and Cellulose Acetate Phthalate Coated Polysaccharide Tablets for

- Colonic Targeted Delivery of Azathioprine. *Pharm. Dev. Technol.* **2010**, *15*, 431–437, doi:10.3109/10837450903264401.
96. Lakkala, P.; Munnangi, S.R.; Bandari, S.; Repka, M. Additive Manufacturing Technologies with Emphasis on Stereolithography 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications: A Review. *Int. J. Pharm. X* **2023**, *5*, 100159, doi:10.1016/j.ijpx.2023.100159.
 97. Jandyal, A.; Chaturvedi, I.; Wazir, I.; Raina, A.; Ul Haq, M.I. 3D Printing – A Review of Processes, Materials and Applications in Industry 4.0. *Sustain. Oper. Comput.* **2022**, *3*, 33–42, doi:10.1016/j.susoc.2021.09.004.
 98. Mohammed, A.A.; Algahtani, M.S.; Ahmad, M.Z.; Ahmad, J.; Kotta, S. 3D Printing in Medicine: Technology Overview and Drug Delivery Applications. *Ann. 3D Print. Med.* **2021**, *4*, 100037, doi:10.1016/j.stlm.2021.100037.
 99. Ullah, M.; Wahab, A.; Khan, S.U.; Naeem, M.; ur Rehman, K.; Ali, H.; Ullah, A.; Khan, A.; Khan, N.R.; Rizg, W.Y.; et al. 3D Printing Technology: A New Approach for the Fabrication of Personalized and Customized Pharmaceuticals. *Eur. Polym. J.* **2023**, *195*, 112240, doi:10.1016/j.eurpolymj.2023.112240.
 100. Tracy, T.; Wu, L.; Liu, X.; Cheng, S.; Li, X. 3D Printing: Innovative Solutions for Patients and Pharmaceutical Industry. *Int. J. Pharm.* **2023**, *631*, 122480, doi:10.1016/j.ijpharm.2022.122480.
 101. Ravi, P. Understanding the Relationship between Slicing and Measured Fill Density in Material Extrusion 3D Printing towards Precision Porosity Constructs for Biomedical and Pharmaceutical Applications. *3D Print. Med.* **2020**, *6*, 10, doi:10.1186/s41205-020-00063-8.
 102. Robles-Martinez, P.; Xu, X.; Trenfield, S.J.; Awad, A.; Goyanes, A.; Telford, R.; Basit, A.W.; Gaisford, S. 3D Printing of a Multi-Layered Polypill Containing Six Drugs Using a Novel Stereolithographic Method. *Pharmaceutics* **2019**, *11*, 274, doi:10.3390/pharmaceutics11060274.
 103. Spritam (Levetiracetam) FDA Approval History Available online: <https://www.drugs.com/history/spritam.html> (accessed on 8 March 2026).
 104. Khalid, G.M.; Billa, N. Solid Dispersion Formulations by FDM 3D Printing—A Review. *Pharmaceutics* **2022**, *14*, 690, doi:10.3390/pharmaceutics14040690.

105. Parulski, C.; Jennotte, O.; Lechanteur, A.; Evrard, B. Challenges of Fused Deposition Modeling 3D Printing in Pharmaceutical Applications: Where Are We Now? *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2021**, *175*, 113810, doi:10.1016/j.addr.2021.05.020.
106. Melocchi, A.; Parietti, F.; Maroni, A.; Foppoli, A.; Gazzaniga, A.; Zema, L. Hot-Melt Extruded Filaments Based on Pharmaceutical Grade Polymers for 3D Printing by Fused Deposition Modeling. *Int. J. Pharm.* **2016**, *509*, 255–263, doi:10.1016/j.ijpharm.2016.05.036.
107. Couți, N.; Porfire, A.; Iovanov, R.; Crișan, A.G.; Iurian, S.; Casian, T.; Tomuță, I. Polyvinyl Alcohol, a Versatile Excipient for Pharmaceutical 3D Printing. *Polymers* **2024**, *16*, 517, doi:10.3390/polym16040517.
108. Bandari, S.; Nyavanandi, D.; Dumpa, N.; Repka, M.A. Coupling Hot Melt Extrusion and Fused Deposition Modeling: Critical Properties for Successful Performance. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2021**, *172*, 52–63, doi:10.1016/j.addr.2021.02.006.
109. Kulinowski, P.; Malczewski, P.; Pesta, E.; Łaszczyński, M.; Mendyk, A.; Polak, S.; Dorożyński, P. Selective Laser Sintering (SLS) Technique for Pharmaceutical Applications—Development of High Dose Controlled Release Printlets. *Addit. Manuf.* **2021**, *38*, 101761, doi:10.1016/j.addma.2020.101761.
110. Tikhomirov, E.; Åhlén, M.; Di Gallo, N.; Strømme, M.; Kipping, T.; Quodbach, J.; Lindh, J. Selective Laser Sintering Additive Manufacturing of Dosage Forms: Effect of Powder Formulation and Process Parameters on the Physical Properties of Printed Tablets. *Int. J. Pharm.* **2023**, *635*, 122780, doi:10.1016/j.ijpharm.2023.122780.
111. Curti, C.; Kirby, D.J.; Russell, C.A. Stereolithography Apparatus Evolution: Enhancing Throughput and Efficiency of Pharmaceutical Formulation Development. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 616, doi:10.3390/pharmaceutics13050616.
112. Healy, A.V.; Fuenmayor, E.; Doran, P.; Geever, L.M.; Higginbotham, C.L.; Lyons, J.G. Additive Manufacturing of Personalized Pharmaceutical Dosage Forms via Stereolithography. *Pharmaceutics* **2019**, *11*, 645, doi:10.3390/pharmaceutics11120645.

113. Deshmane, S.; Kendre, P.; Mahajan, H.; Jain, S. Stereolithography 3D Printing Technology in Pharmaceuticals: A Review. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2021**, *47*, 1362–1372, doi:10.1080/03639045.2021.1994990.
114. Konta, A.A.; García-Piña, M.; Serrano, D.R. Personalised 3D Printed Medicines: Which Techniques and Polymers Are More Successful? *Bioengineering* **2017**, *4*, 79, doi:10.3390/bioengineering4040079.
115. Iftekar, S.F.; Aabid, A.; Amir, A.; Baig, M. Advancements and Limitations in 3D Printing Materials and Technologies: A Critical Review. *Polymers* **2023**, *15*, 2519, doi:10.3390/polym15112519.
116. Alhnan, M.A.; Okwuosa, T.C.; Sadia, M.; Wan, K.-W.; Ahmed, W.; Arafat, B. Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges. *Pharm. Res.* **2016**, *33*, 1817–1832, doi:10.1007/s11095-016-1933-1.
117. Jamróz, W.; Szafraniec, J.; Kurek, M.; Jachowicz, R. 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges. *Pharm. Res.* **2018**, *35*, 176, doi:10.1007/s11095-018-2454-x.
118. Xu, X.; Robles-Martinez, P.; Madla, C.M.; Joubert, F.; Goyanes, A.; Basit, A.W.; Gaisford, S. Stereolithography (SLA) 3D Printing of an Antihypertensive Polyprintlet: Case Study of an Unexpected Photopolymer-Drug Reaction. *Addit. Manuf.* **2020**, *33*, 101071, doi:10.1016/j.addma.2020.101071.
119. Economidou, S.N.; Pere, C.P.P.; Reid, A.; Uddin, Md.J.; Windmill, J.F.C.; Lamprou, D.A.; Douroumis, D. 3D Printed Microneedle Patches Using Stereolithography (SLA) for Intradermal Insulin Delivery. *Mater. Sci. Eng. C* **2019**, *102*, 743–755, doi:10.1016/j.msec.2019.04.063.
120. Guttridge, C.; Shannon, A.; O’Sullivan, A.; O’Sullivan, K.J.; O’Sullivan, L.W. Biocompatible 3D Printing Resins for Medical Applications: A Review of Marketed Intended Use, Biocompatibility Certification, and Post-Processing Guidance. *Ann. 3D Print. Med.* **2022**, *5*, 100044, doi:10.1016/j.stlm.2021.100044.
121. Cingesar, I.K.; Marković, M.-P.; Vrsaljko, D. Effect of Post-Processing Conditions on Polyacrylate Materials Used in Stereolithography. *Addit. Manuf.* **2022**, *55*, 102813, doi:10.1016/j.addma.2022.102813.

122. Chen, Q.; Zou, B.; Lai, Q.; Zhu, K. SLA-3d Printing and Compressive Strength of PEGDA/nHAP Biomaterials. *Ceram. Int.* **2022**, *48*, 30917–30926, doi:10.1016/j.ceramint.2022.07.047.
123. Wang, J.; Goyanes, A.; Gaisford, S.; Basit, A.W. Stereolithographic (SLA) 3D Printing of Oral Modified-Release Dosage Forms. *Int. J. Pharm.* **2016**, *503*, 207–212, doi:10.1016/j.ijpharm.2016.03.016.
124. Kadry, H.; Wadnap, S.; Xu, C.; Ahsan, F. Digital Light Processing (DLP) 3D-Printing Technology and Photoreactive Polymers in Fabrication of Modified-Release Tablets. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2019**, *135*, 60–67, doi:10.1016/j.ejps.2019.05.008.
125. Norman, J.; Madurawe, R.D.; Moore, C.M.V.; Khan, M.A.; Khairuzzaman, A. A New Chapter in Pharmaceutical Manufacturing: 3D-Printed Drug Products. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2017**, *108*, 39–50, doi:10.1016/j.addr.2016.03.001.
126. Lopes, C.M.; Manuel Sousa Lobo, J.; Costa, P.; Pinto, J.F. Directly Compressed Mini Matrix Tablets Containing Ibuprofen: Preparation and Evaluation of Sustained Release. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2006**, *32*, 95–106, doi:10.1080/03639040500388482.
127. Abbaspour, M.R.; Sadeghi, F.; Garekani, H.A. Preparation and Characterization of Ibuprofen Pellets Based on Eudragit RS PO and RL PO or Their Combination. *Int. J. Pharm.* **2005**, *303*, 88–94, doi:10.1016/j.ijpharm.2005.07.016.
128. Borbás, B.; Kohod, Z.; Kállai-Szabó, N.; Basa, B.; Lengyel, M.; Zelkó, R.; Antal, I. Evaluation of 3D-Printed Balls with Photopolymer Resin as Grinding Medium Used to Alternatively Reduce Warmup During Dry Milling. *Polymers* **2025**, *17*, 1795, doi:10.3390/polym17131795.
129. Basa, B.; Jakab, G.; Kállai-Szabó, N.; Borbás, B.; Fülöp, V.; Balogh, E.; Antal, I. Evaluation of Biodegradable PVA-Based 3D Printed Carriers during Dissolution. *Materials* **2021**, *14*, 1350, doi:10.3390/ma14061350.
130. Goyanes, A.; Robles Martinez, P.; Buanz, A.; Basit, A.W.; Gaisford, S. Effect of Geometry on Drug Release from 3D Printed Tablets. *Int. J. Pharm.* **2015**, *494*, 657–663, doi:10.1016/j.ijpharm.2015.04.069.
131. Oldfield, L.R.; Mentrup, A.F.C.; Klinken-Uth, S.; Auel, T.; Seidlitz, A. From Design to 3D Printing: A Proof-of-Concept Study for Multiple Unit Particle Systems

- (MUPS) Printed by Dual Extrusion Fused Filament Fabrication. *Int. J. Pharm. X* **2024**, *8*, 100299, doi:10.1016/j.ijpx.2024.100299.
132. Grygier, D.; Kurzawa, A.; Stachowicz, M.; Krawiec, K.; Stępczak, M.; Roszak, M.; Kazimierczak, M.; Aniszewska, D.; Pyka, D. Investigations into the Material Characteristics of Selected Plastics Manufactured Using SLA-Type Additive Methods. *Polymers* **2024**, *16*, 1607, doi:10.3390/polym16111607.
 133. Wang, S.; Ma, Y.; Deng, Z.; Zhang, K.; Dai, S. Implementation of an Elastoplastic Constitutive Model for 3D-Printed Materials Fabricated by Stereolithography. *Addit. Manuf.* **2020**, *33*, 101104, doi:10.1016/j.addma.2020.101104.
 134. Chen, T.; Li, J.; Chen, T.; Sun, C.C.; Zheng, Y. Tablets of Multi-Unit Pellet System for Controlled Drug Delivery. *J. Controlled Release* **2017**, *262*, 222–231, doi:10.1016/j.jconrel.2017.07.043.
 135. Debunne, A.; Vervaet, C.; Mangelings, D.; Remon, J.-P. Compaction of Enteric-Coated Pellets: Influence of Formulation and Process Parameters on Tablet Properties and in Vivo Evaluation. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2004**, *22*, 305–314, doi:10.1016/j.ejps.2004.03.017.
 136. Meruva, S.; Singaraju, A.B.; Vinjamuri, B.P.; Ternik, R.; Stagner, W.C. Current State of Minitablet Product Design: A Review. *J. Pharm. Sci.* **2024**, *113*, 1123–1154, doi:10.1016/j.xphs.2024.02.016.
 137. Czajkowska, M.; Sznitowska, M.; Kleinebudde, P. Determination of Coating Thickness of Minitablets and Pellets by Dynamic Image Analysis. *Int. J. Pharm.* **2015**, *495*, 347–353, doi:10.1016/j.ijpharm.2015.08.102.
 138. Kandpal, L.M.; Cho, B.-K.; Tewari, J.; Gopinathan, N. Raman Spectral Imaging Technique for API Detection in Pharmaceutical Microtablets. *Sens. Actuators B Chem.* **2018**, *260*, 213–222, doi:10.1016/j.snb.2017.12.178.
 139. Krotova, S.Y.; Ilin, A.E.; Chirgin, A.V. Analysis of Software Products for Processing the Results of Spectroscopy. *Int. J. Mech. Eng. Technol.* **2019**, *10*, 1823–1832.
 140. Rabbat, C.; Pinna, A.; Andres, Y.; Villot, A.; Awad, S. Adsorption of Ibuprofen from Aqueous Solution onto a Raw and Steam-Activated Biochar Derived from Recycled Textiles Insulation Panels at End-of-Life: Kinetic, Isotherm and Fixed-Bed

- Experiments. *J. Water Process Eng.* **2023**, *53*, 103830, doi:10.1016/j.jwpe.2023.103830.
141. Zhu, H.; Kuang, H.; Huang, X.; Li, X.; Zhao, R.; Shang, G.; Wang, Z.; Liao, Y.; He, J.; Li, D. 3D Printing of Drug Delivery Systems Enhanced with Micro/Nano-Technology. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2025**, *216*, 115479, doi:10.1016/j.addr.2024.115479.
 142. Lau, K.; Tran, H.A.; Tan, R.; Kumeria, T.; Prasad, A.A.; Tan, R.P.; Lim, K.S. Advancements in 3D-Printing Strategies towards Developing Effective Implantable Drug Delivery Systems: Recent Applications and Opportunities. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2025**, *227*, 115711, doi:10.1016/j.addr.2025.115711.
 143. Correia, A.; Agostinho Cordeiro, M.; Mendes, M.; Marques Ribeiro, M.; Mascarenhas-Melo, F.; Vitorino, C. Additive Manufacturing of Microneedles: A Quality by Design Approach to Clinical Translation. *Int. J. Pharm.* **2026**, *687*, 126399, doi:10.1016/j.ijpharm.2025.126399.
 144. Fu, X.; Sun, Z.; Gu, J.; Liu, R.; Ma, M.; Ma, X.; Ho, Y.-P.; Zhang, X.; Zhang, Y. 3D-Printed Barbed Microneedle Electrodes for Biosensing and Drug Delivery in Wound Management. *Microsyst. Nanoeng.* **2026**, *12*, 5, doi:10.1038/s41378-025-01136-6.
 145. Saleh-Bey-Kinj, Z.; Heller, Y.; Socratous, G.; Christodoulou, P. 3D Printing in Oral Drug Delivery: Technologies, Clinical Applications and Future Perspectives in Precision Medicine. *Pharmaceuticals* **2025**, *18*, 973, doi:10.3390/ph18070973.
 146. Wang, Z.; Han, X.; Chen, R.; Li, J.; Gao, J.; Zhang, H.; Liu, N.; Gao, X.; Zheng, A. Innovative Color Jet 3D Printing of Levetiracetam Personalized Paediatric Preparations. *Asian J. Pharm. Sci.* **2021**, *16*, 374–386, doi:10.1016/j.ajps.2021.02.003.
 147. Pan, S.; Ding, S.; Zhou, X.; Zheng, N.; Zheng, M.; Wang, J.; Yang, Q.; Yang, G. 3D-Printed Dosage Forms for Oral Administration: A Review. *Drug Deliv. Transl. Res.* **2024**, *14*, 312–328, doi:10.1007/s13346-023-01414-8.
 148. Madzarevic, M.; Medarevic, D.; Vulovic, A.; Sustersic, T.; Djuris, J.; Filipovic, N.; Ibric, S. Optimization and Prediction of Ibuprofen Release from 3D DLP Printlets Using Artificial Neural Networks. *Pharmaceutics* **2019**, *11*, 544, doi:10.3390/pharmaceutics11100544.

149. Mosley-Kellum, K.; Bagde, A.; Spencer, S.; Dev, S.; Singh, M. Correction: Development of 3D DLP Printed Sustained Release Ibuprofen Tablets and Their Pharmacokinetic Evaluation in Rats. *AAPS PharmSciTech* **2024**, *25*, 158, doi:10.1208/s12249-024-02877-9.
150. Koutentaki, G.; Krýsa, P.; Trunov, D.; Pekárek, T.; Pišlová, M.; Šoóš, M. 3D Raman Mapping as an Analytical Tool for Investigating the Coatings of Coated Drug Particles. *J. Pharm. Anal.* **2023**, *13*, 276–286, doi:10.1016/j.jpha.2023.02.004.
151. Galata, D.L.; Péterfi, O.; Ficzer, M.; Szabó-Szőcs, B.; Szabó, E.; Nagy, Z.K. The Current State-of-the Art in Pharmaceutical Continuous Film Coating – A Review. *Int. J. Pharm.* **2025**, *669*, 125052, doi:10.1016/j.ijpharm.2024.125052.
152. Bannerman, A.; Williams, R.L.; Cox, S.C.; Grover, L.M. Visualising Phase Change in a Brushite-Based Calcium Phosphate Ceramic. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 32671, doi:10.1038/srep32671.

9. Saját publikációk jegyzéke

Az értekezés témájában megjelent közlemények:

1. Kállai-Szabó Nikolett; Lengyel Miléna; Farkas Dóra; **Barna Ádám Tibor**; Fleck Christian; Basa Bálint; Antal István:
Review on Starter Pellets: Inert and Functional Cores
PHARMACEUTICS 14: 6 Paper: 1299, 30 p. (2022)
IF: 5,4
2. **Barna Ádám Tibor***; Fleck Christian*; Demeter Adrienn Katalin; Borbás Bence; Basa Bálint; Balogh Emese; Angi Réka; Kállai-Szabó Nikolett; Antal István:
Evaluation of the Applicability of a 3D-Printed Inert Minitablet Core as a Carrier for Modified-Release Drug Delivery System
PHARMACEUTICS 18: 3 Paper: 295, 18 p. (2026)
IF: 5,5

Egyéb közlemények:

3. Vilimi Z.; Király M.; **Barna Á.T.**; Pápay Z.E.; Budai L.; Ludányi K.; Kállai-Szabó N.; Antal I.:
Formulation of Emulgels Containing Clotrimazole for the Treatment of Vaginal Candidiasis
GELS (BASEL) 10: 11 Paper: 730, 14 p. (2024)
IF: 5,3
4. Péterfi Orsolya; Kállai-Szabó Nikolett; Demeter Kincső Renáta; **Barna Ádám Tibor**; Antal István; Szabó Edina; Sipos Emese; Nagy Zsombor Kristóf; Galata Dorián László:
Artificial intelligence-aided endoscopic in-line particle size analysis during the pellet layering process
JOURNAL OF PHARMACEUTICAL ANALYSIS 15: 8 Paper: 101227, 12 p. (2025)
IF: 8,9

5. Király M.*; **Barna Á.T.***; Kállai-Szabó N.; Kiss B.D.; Antal I.; Ludányi K.:
Advances in β -Galactosidase Research: A Systematic Review from Molecular Mechanisms to Enzyme Delivery Systems
PHARMACEUTICS 17: 12 Paper: 1538, 25 p. **(2025)**
IF: 5,5
6. Demeter Adrienn Katalin; Farkas Dóra; Király Márton; Barna Ádám Tibor;
Ludányi Krisztina; Antal István; Kállai-Szabó Nikolett:
Challenges in the Oral Administration of Gastro-Resistant Formulations: The Role of Vehicles and Bottled Waters
PHARMACEUTICS 18: 4 Paper: 453, 22 p. **(2026)**
IF: 5,5

A 2025-ös és 2026-os impaktfaktor-értékek várható értékek.

10. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném kifejezni hálámat mindazoknak, akik szakmai támogatásukkal, segítségükkel és biztatásukkal hozzájárultak doktori értekezésem elkészítéséhez.

Mindenekelőtt köszönettel tartozom témavezetőmnek, Prof. Antal Istvánnak, valamint Dr. Kállai-Szabó Nikolettnek és Dr. Lengyel Milénának, akik szakmai iránymutatásukkal, türelmükkel és építő észrevételeikkel végig segítették munkámat. Hálás vagyok a bizalomért és a folyamatos támogatásért, valamint azért a szakmai szabadságért, amely lehetővé tette számomra, hogy kutatásaim során új technológiai megközelítéseket is kipróbálhassak.

Köszönöm a Gyógyszerészeti Intézet munkatársainak a támogató szakmai közeget és a kutatómunka során nyújtott segítséget.

Végül, de nem utolsósorban, hálával tartozom családomnak és barátaimnak a türelmükért, biztatásukért és azért a támogató háttérért, amelyet a kutatás és a disszertáció elkészítésének időszaka alatt biztosítottak számomra. Megértésük, bátorításuk és támogatásuk nélkül ez a munka nem valósulhatott volna meg. Mindannyiuk támogatásáért őszinte hálával tartozom.