

SEMMELWEIS EGYETEM
Gyógyszertudományok Doktori Iskola

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

Doktori értekezés tézisfüzet

Barna Ádám Tibor



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**

1 Bevezetés

A gyógyszeripari kutatás-fejlesztés középpontjába egyre inkább a beteg kerül. A betegközpontú gyógyszertervezés olyan komplex szemléletmód és követelményrendszer, amely közvetlenül befolyásolja a formulációs stratégiákat, a gyógyszerformatervezést és a gyártástechnológiai döntéseket. Ez a megközelítés különösen a speciális betegpopulációk (pl. gyermekek és időskorúak) ellátásában bír nagy jelentőséggel. Ide sorolhatók még a nyelési nehézségekkel, azaz diszfágiával küzdő betegek is.

A hagyományos egységleges gyógyszerformák alkalmazása sok esetben korlátozott, bizonyos betegcsoportoknál pedig egyáltalán nem megfelelő megoldást jelentenek. Ilyenek elsősorban a tabletták és a kapszulák, amiknek farmakokinetikai viselkedése jelentős individuális variabilitást mutathat. A felszívódást számos fiziológiai és farmakológiai tényező befolyásolja, többek között a gyomorürülés sebessége, a tápláltsági állapot, a gyomorsav-szekréció mértéke, a gyógyszertranszporterek működése, valamint az egyéni metabolikus sajátosságok.

A multipartikuláris gyógyszerhordozó rendszerek (Multiple-Unit Particle Systems, MUPS) ezen problémakörre kínálnak korszerű és tudományosan megalapozott megoldást. A hatóanyag teljes mennyisége számos egymástól fizikailag elkülönülő és funkcionálisan független alegység között oszlik meg, amelyek együttesen biztosítják a kívánt farmakológiai hatást. A pelletek tipikusan 200–2000 μm átmérőjű közel gömb alakú részecskék. Méretükből és kompakt szerkezetükből adódóan, összehasonlítva az egységleges készítményekkel, egyenletesebben oszlanak el a gasztrointesztinális traktusban.

Klinikai szempontból az egyik legjelentősebb biztonsági előnyt a hatóanyag hirtelen felszabadulásának (dose dumping) kockázatának minimalizálása jelenti. A multipartikuláris rendszerek esetén egy-egy alegység strukturális károsodása figyelmen kívül hagyható hatású.

Az ipari fejlődés azonban nem állt meg a klasszikus pellettechnológiák szintjén. Az additív gyártás (Additive Manufacturing, AM) ennek a szemléletnek az egyik kulcstechnológiája, amely alapvetően megváltoztatta a hordozómag kialakításának módját. A gyártás már nem kizárólag fix technológiai paraméterek mentén működő konvencionális módszerekkel történik, mint az extrúzió-szferonizáció vagy a préselés. Ehelyett digitális Computer-Aided Design (CAD) modell szolgálhat alapul, és a mag rétegről rétegre épül fel, amely széles körű geometriai kialakítási lehetőségeket biztosít.

A kádpolimerizáció kategóriájába tartozik a sztereolitográfias 3D-nyomtatás. Az eljárás fotopolimerizáción alapul és kiemelkedő 25-50 µm-es geometriai felbontást tesz lehetővé. A technológia egyik legfontosabb korlátja a biokompatibilitás: jelenleg gyógyszerkönyvi minőségű fotopolimer gyanták csak nagyon korlátozott mennyiségben érhetők el.

Jelen doktori értekezés célja egy kombinált gyártástechnológia kialakítása és kísérletes vizsgálata volt. A rendszer alapját sztereolitográfias (SLA) 3D-nyomtatással, FLEX80 fotopolimerből előállított inert minitabletta-magok képezték, amelyekre fluidágyas réteggel ibuprofén-nátrium hatóanyagot, majd ezt követően Eudragit® RS alapú, módosított hatóanyag-leadású filmbevonatot vittem fel. A fejlesztés lényege a két megközelítés integrálása: egyrészt a digitálisan tervezett, geometriailag reprodukálható hordozómag alkalmazása, másrészt ennek összekapcsolása a hagyományos, iparilag széles körben használt bevonási technológiákkal.

2 Célkitűzések

- Eltérő összetételű inert pelletmagok savas közegbeli oldódási viselkedésének összehasonlító vizsgálata.
- Sztereolitográfias 3D-nyomtatással geometriailag pontosan definiált, megfelelő mechanikai szilárdságú inert minitabletta-magok előállítása, többegységes gyógyszerhordozó rendszerek kiindulási magjaként.
- A nyomtatott magok fő fizikai tulajdonságainak meghatározása: tömegegységesség, friabilitás, törési szilárdság és képanalízissel mérhető geometriai paraméterek.
- Annak vizsgálata, hogy a magok alkalmas hordozók-e a fluidágyas hatóanyag-rétegzéshez.
- Eudragit® RS alapú filmbevonat kialakítása a módosított hatóanyagleadáshoz.
- A rétegzett és a filmbevonatos minitabletták szerkezeti és morfológiai jellemzése.
- A kész rendszerek in vitro kioldódásának vizsgálata.
- Annak feltérképezése, hogy a hatóanyagréteg kioldódása után az inert mag kimutatható marad-e a polimerhéjon belül.

3 Módszerek

3.1 Felhasznált 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. 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. 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). A módosított hatóanyag-leadású filmréteg kialakításához Eudragit® RS-t (Evonik Industries AG, Essen, Németország) alkalmaztam. A bevonó diszperzióhoz mikronizált talkumot (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Darmstadt, Németország) adtam. A film lágyítására trietil-citrátot (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Darmstadt, Németország) használtam.

A pelletmagok savas közegben mutatott viselkedésének vizsgálatához a következő inert pelletmagokat alkalmaztam: mikrokristályos cellulóz (MCC) magok (Ethispheres®, NPPPharm Ltd., Franciaország); dikálcium-hidrogén-foszfát (DCPA) magok (PharSQ® Spheres, Chemische Fabrik Budenheim, Németország); cukorgömbök (Suglets®, Colorcon, Franciaország); izomaltmagok (galenIQ™ 980, Beneo GmbH, Németország); borkősavmagok (TAP, IPC Process-Center GmbH, Németország); valamint nátrium-hidrogén-karbonát magok (Umang Pharmatech Pvt Ltd., India).

3.2 Inert pelletmagok viselkedése savas közegben

A különböző összetételű inert pelletmagok savas közegben mutatott viselkedését egyszerű mikrofluidikai cella segítségével, mikroszkóp alatt közvetlenül vizsgáltam. A méréseket lágylitográfiával (soft lithography) készített, egyedi kialakítású mikrofluidikai cellával végeztem. A kioldóközeg kis áramlási sebességgel haladt át a mikrocsatornákon, miközben a magokról előre meghatározott időpontokban mikroszkópos felvételeket készítettem. A felvételek Nikon SMZ 1000 mikroszkóppal (1× optika, 3× nagyítás) készültek, a képrögzítést és -feldolgozást NIS Elements szoftverrel végeztem. Az áramlási sebesség 4000 µl/h volt (KF Technology NE1000 pumpa).

3.3 Gyógyszerkészítményekben előforduló pellet alapú multipartikuláris rendszerek

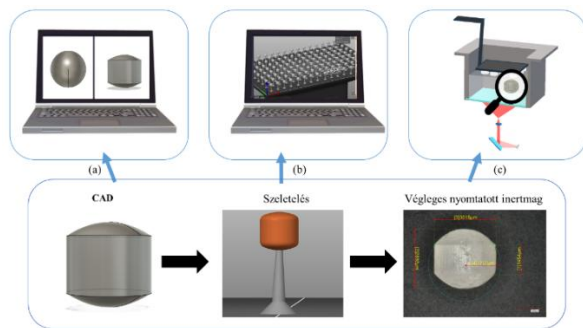
A kereskedelmi forgalomban lévő, pelletalapú gyógyszerkészítmények vizsgálatához a kapszulák tartalmát üvegtárgylemezre helyeztem, majd Keyence VHX 970 digitális mikroszkóppal felvételeket készítettem a pelletek morfológiájáról és keresztmetszetéről. A pelletek belső szerkezetének feltárásához az egységeket szikével félbevágtam. A részecskeméret-eloszlás és az oldalarány (AR) meghatározásához legalább 200 részecskén végeztem képanalízist ImageJ szoftverrel. A vizsgált készítmények az ezomeprazolt tartalmazó Emozul® (KRKA, Novo Mesto, Szlovénia), a venlafaxint tartalmazó Olwexya® (KRKA) és az aszkorbinsavat tartalmazó Cetebe® (STADA Arzneimittel AG, Bad Vilbel, Németország) kapszulák voltak.

3.4 Az inert minitabletta-magok tervezése és nyomtatása

A 3D-nyomtatott inert minitabletta-magok tervezése Autodesk Fusion 360 szoftverrel történt. Az inert mag névleges átmérőjét 3,0 mm-re, magasságát 2,5 mm-re állítottam be. A kiindulási alakzat átmérője 1,5 mm volt, majd a végleges forma kialakításához mindkét vízszintes oldalon 0,5 mm-es lekerekítést alkalmaztam a csatlakozási pontok érintőleges beállításával. A szeleteléshez PrusaSlicer szoftvert használtam, amely lehetővé tette a modell vízszintes rétegekre bontását és a nyomtatási paraméterek meghatározását. A gyártási kapacitás növelése érdekében a nyomtatófelületen egyszerre több modellt helyeztem el.

A minitabletta-magokat Original Prusa SL1S SPEED típusú SLA 3D-nyomtatóval állítottam elő. 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. A nyomtatás 25 µm rétegvastagsággal történt a struktúrák alatt támasztóelemek alkalmazásával. A besugárzási idő az első három réteg esetében 10 másodperc, a további rétegek esetében 2 másodperc volt.

A nyomtatást követően a modellek tisztítását és utókezelését Original Prusa Curing and Washing Machine berendezéssel végeztem. 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.



1. ábra — a 3D-nyomtatás munkafolyamata: (a) digitális tervezés (CAD), (b) szeletelt fájl, (c) végleges nyomtatott inert mag

3.5 Hatóanyagrétegzés és filmbevonás

A 3D-nyomtatott inert minitabletta-magok hatóanyag-rétegzését alsó porlasztású fluidágyas eljárással végeztem Aeromatic STREA-I laboratóriumi fluidágyas berendezésben. 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. Az ibuprofén-nátrium választása mellett szolt jó vízoldhatósága, amely lehetővé teszi a diffúziókontrollált hatóanyag-leadás vizsgálatát anélkül, hogy az oldódás limitálná a felszabadulási folyamatot, valamint 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.

A filmbevonást a korábban ismertetett fluidágyas berendezésben alsó porlasztású módszerrel végeztem. Az alkalmazott polimer az Eudragit® RS volt, amely vízben nem oldódó, de permeabilis metakrilát alapú kopolimer diszperzió. A bevonó diszperzió Eudragit® RS 30D-t (33,3 m/m%), trietil-

citrátot (2,0 m/m%), talkumot (7,5 m/m%) és vizet (57,2 m/m%) tartalmazott. 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 tömegnövekedési szintek kiválasztása a filmvastagság hatóanyag-felszabadulásra gyakorolt hatásának fokozatos vizsgálatát szolgálta.

3.6 Fizikai jellemzés

A fizikai jellemzéshez a vizsgálatokat az Európai Gyógyszerkönyv 11. kiadásának megfelelő fejezetei alapján végeztem. A tömegegységességet a 2.9.5. fejezet, a kopásvesztéseget a 2.9.7. fejezet, míg a törési szilárdságot a 2.9.8. fejezet szerint határoztam meg. A tömegegységesség vizsgálatát analitikai mérlegen végeztem ($n = 20$; Sartorius LA 230S). A friabilitás meghatározására Erweka TAR 120 típusú friabilátort, míg a mechanikai szilárdság mérésére Erweka TBH 200 TD típusú keménységmérőt alkalmaztam ($n = 20$). A részecskékről készült felvételeket Keyence VHX 970 optikai mikroszkóppal készítettem ($n = 75$). A nagy felbontású képek lehetővé tették a részecskék méretének, alakjának és felületi morfológiájának vizsgálatát. A képanalitikai paraméterek meghatározását ImageJ programmal végeztem.

3.7 Raman-mikrospektroszkópia

A 3D-nyomtatott minitabletták keresztmetszeti vizsgálatához a minták előkészítését Leica EM RAPID készülékkel végeztem. A belső szerkezet feltárása érdekében a felületből megközelítőleg 1700 μm vastagságú réteget távolítottam el. Az így kapott sík keresztmetszetet további polírozás nélkül használtam fel a Raman-térképezéshez. A Raman-méréseket Thermo Fisher

DXR diszperzív Raman-spektrométerrel végeztem. A készülék töltéscsatolt képérzékelő kamerával és 780 nm-es dióadalézerrel volt felszerelve. A vizsgálatokhoz 10× nagyítású objektívet alkalmaztam. A mérések 24 mW lézerteljesítmény, 50 µm résméret, 20 s expozíciós idő és spektrumonként öt akkumuláció mellett történtek. A Raman-kémiai térképezést 946 µm × 947 µm területen, 22 µm léptékkel végeztem, lehetővé téve az egyes komponensek térbeli eloszlásának vizsgálatát. Az adatok kiértékelése OMNIC szoftverrel történt.

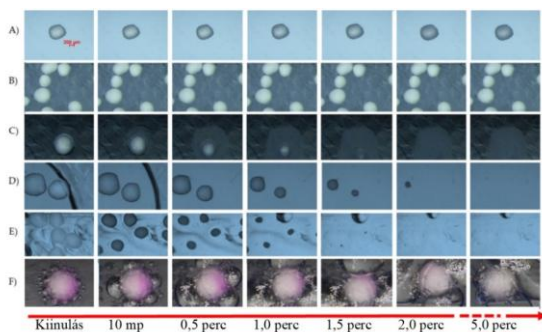
3.8 In vitro hatóanyagleadás vizsgálata

Az in vitro kioldódásvizsgálatokat Hanson® SR-8 Plus™ kioldódásvizsgáló készüléken végeztem, forgókosaras módszerrel (USP Apparatus I), 100 fordulatszámon. A multipartikuláris egységek vizsgálatára a forgókosaras módszert választottam, mivel a kis méretű, alacsony tömegű minitabletták a lapátos eljárásnál 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 $37,0 \pm 0,2$ °C-on végeztem. A mintavételezés 5 ml volt, előre meghatározott időpontokban automatikusan történt, 10 µm pórusméretű membránszűrőn keresztül, Hanson® AutoPlus Multifill mintavevőegység alkalmazásával. Minden mintavételt követően 5 ml friss pufferoldattal pótoltam a kioldóközeget. Egy mintatípus esetében hat párhuzamos mérést végeztem. Az ibuprofén-nátrium koncentrációját a kioldódási mintákban UV-spektrofotometriás módszerrel, Agilent 8453 UV–VIS spektrofotométerrel határoztam meg, 222 nm hullámhosszon.

4 Eredmények

4.1 Inert pelletmagok viselkedése savas közegben

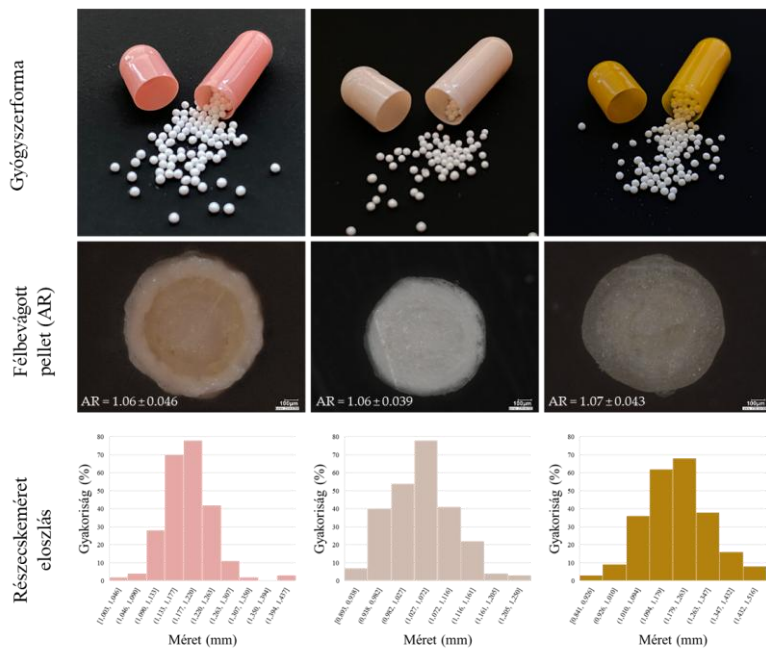
A különböző inert magok pH 1,2-es sósavas közegben mutatott viselkedését a 2. ábra mutatja be. A mikrokristályos cellulózból készült magok nem mutattak gyors dezintegrációt, és pH-függés sem volt megfigyelhető; a magok porozitása miatt ugyanakkor enyhe duzzadás jelentkezett. A 80 m/m% dikálcium-hidrogén-foszfátot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



2. ábra — A pH 1,2-es sósavas kioldóközeg hatása különböző inert magokra: (a) MCC-magok (Ethispheres®); (b) DCPA-magok (PharSQ® Spheres); (c) cukormag (Suglets®); (d) izomaltmagok (galenIQ™ 980); (e) borkósavmagok (TAP); (f) nátrium-hidrogén-karbonát mag (Umang Pharmatech). 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 képanalitikai vizsgálatának eredményeit a 3. 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. A képanalízis alapján ($n = 200$) mindhárom vizsgált készítmény esetében az oldalarány (AR) 1,06–1,07 közötti értéket mutatott, ami az elfogadottnak tekintett $AR \leq 1,2$ határértéken belül helyezkedett el, és kedvező, közel gömb alakú részecskegeometriára utalt. A részecskeméret-eloszlás mindhárom készítmény esetében szűk, szimmetrikus, normáeloszlás-közeli lefutást mutatott.

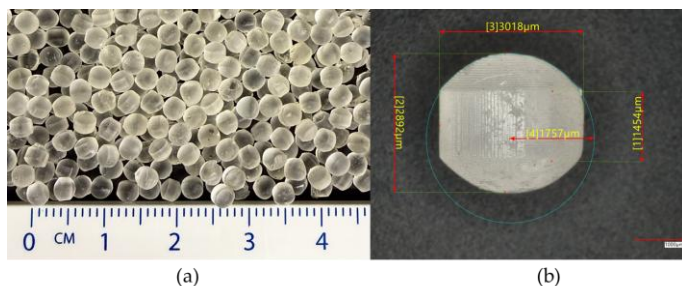


3. ábra — Három pelletalapú gyógyszerkészítmény mikroszkópos felvételei és képanalízisének eredményei (első oszlop: Emozul[®], KRKA; második oszlop: Olwexya[®], KRKA; harmadik oszlop: Cetebe[®], STADA Arzneimittel). A vizsgálat Keyence VHX 970 digitális mikroszkóppal történt, az adatok kiértékelése ImageJ szoftverrel; n = 200 részecske, átlag ± szórás. AR: oldalarány; particle size distribution: részecskeméret-eloszlás.

4.3 Az SLA 3D-nyomtatás alkalmazhatósága inert minitabletta-magok előállítására

A 3D-nyomtatott inert minitabletta-magokat FLEX80 Transparent Clear Prusament gyantából, Original Prusa SL1S SPEED típusú nyomtatóval sikeresen állítottam elő. 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 izopropil-alkoholos mosás és az UV-utókezelést követően szilárd, makroszkópos hibáktól mentes magok jöttek létre. A Keyence VHX 970 mikroszkóppal végzett ellenőrzés megerősítette a nyomtatott magok morfológiai egységességét és szerkezeti integritását.



4. ábra — 3D-nyomtatott inert minitabletta-magok és egyetlen mag jellegzetes méretei

4.4 Fizikai jellemzés

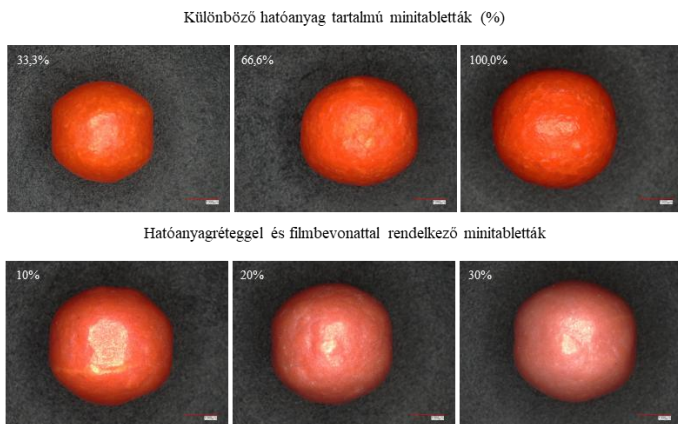
A tömegegységesség vizsgálatát a Ph. Eur. 11. előírásai szerint 20 véletlenszerűen kiválasztott minitablettán végeztem. A 3D-nyomtatott inert minitabletta-magok átlagos tömege 18,56 mg volt. Az ibuprofén rétegfelvitele után a tömeg megközelítőleg a kiindulási érték kétszeresére nőtt, míg a polimer filmbevonat ehhez képest kisebb tömegnövekedést eredményezett, ami pontosan a célzott értékek tartományába esett.

A friabilitási vizsgálatot követően az inert minitabletta-magok esetében nem volt kimutatható tömegvesztés, 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 képanalízis alapján a hatóanyag-rétegzés és a filmbevonás minden lépésében nőtt a minitabletták felülete, valamint a maximális és a minimális Feret-átmérő is. Ez azt mutatja, hogy a részecskék minden irányban hasonló mértékben, közel izotróp módon épültek fel, és így a technológiai lépések során megőrizték kiindulási alakjukat.

4.5 Hatóanyag rétegzés

A fluidágyas rétegzés során az ibuprofén-nátriumot tartalmazó réteg egyenletesen rakódott rá az inert magokra, amit a vizsgált tételben mért 100%-os tömegnövekedés is jól mutatott. Az eredmények azt mutatták, hogy a 3D-nyomtatott inert magok alkalmas hordozóként viselkedtek a hagyományos fluidágyas rétegzési művelet során. A $483,4 \pm 1,4$ N átlagos törési szilárdság, valamint a kedvező geometriai kialakítás együttesen alátámasztják, hogy a nyomtatott magok megfelelő mechanikai stabilitással rendelkeztek a fluidágyas feldolgozáshoz; jelen vizsgálatban sem lepattogzás, sem élkopás nem volt megfigyelhető a rétegzési folyamat során.



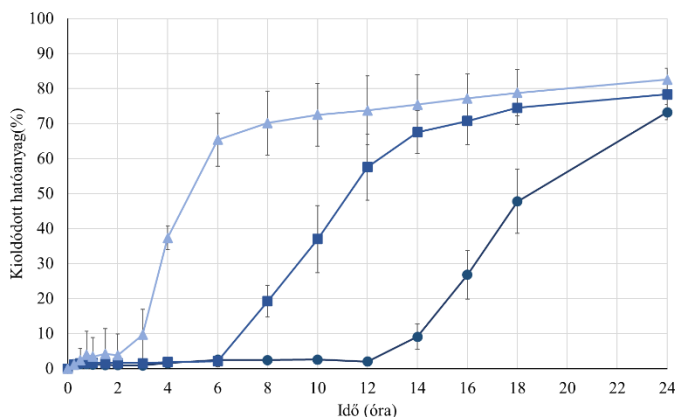
5. ábra — *Hatóanyagrétegzett és filmbevonattal ellátott minitabletták*

4.6 A filmbevonat hatása a hatóanyagleadásra

Az in vitro kioldódási vizsgálatok igazolták, hogy a filmbevonat jelenléte és vastagsága jelentősen befolyásolták a hatóanyag-felszabadulását. A bevonat nélküli minitabletták gyors kioldódást mutattak: az ibuprofén-nátrium több mint 85%-a már az első 10 percben felszabadult. 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.

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

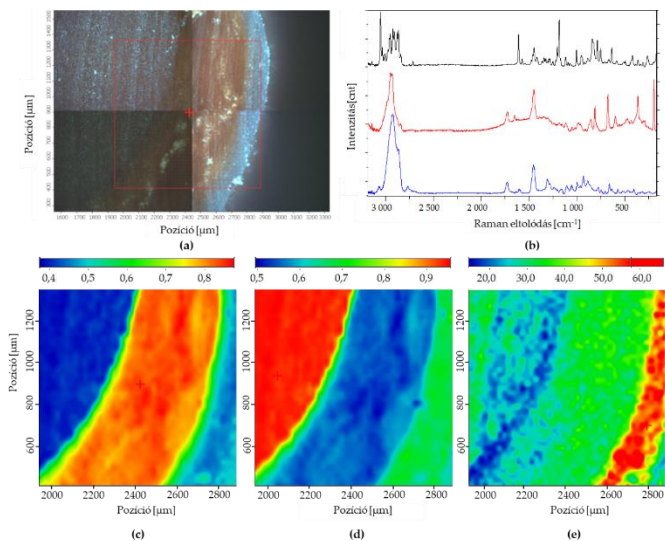
irodalomban az Eudragit® RS rendszerekre leírt membránkontrollált felszabadulási mechanizmussal.



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

4.7 A többrétegű szerkezet Raman-spektroszkópiás igazolása

A Raman 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.



7. ábra — A minitabletta keresztmetszetének Raman-spektrális profiljai és kémiai eloszlástérképei

5 Következtetések

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.

6 Saját publikációk jegyzések

Az értekezés témájában megjelent közlemények:

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

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